

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie

Stellenwert von Methysergid (Deseril®) in der prophylaktischen Therapie
der Clusterkopfschmerzen anhand der internationalen Literatur und eigener
Erfahrungen

In a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Daniela Schröder
aus Düsseldorf

2012

Dekan: Herr Univ.- Prof. Dr. med J. Buer

1. Gutachter: Herr Univ.- Prof. Dr. med. H. C. Diener

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. M. Jüptner

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Juni 2013

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | EINLEITUNG | 5 |
| 1.1 | PROBLEMATIK | 5 |
| 1.2 | ZIEL DER ARBEIT | 6 |
| 2 | KOPFSCHMERZEN..... | 8 |
| 2.1 | PRIMÄRE KOPFSCHMERZEN..... | 8 |
| 2.2 | SEKUNDÄRE KOPFSCHMERZEN | 9 |
| 3 | DER CLUSTERKOPFSCHMERZ..... | 9 |
| 3.1 | HISTORISCHE ASPEKTE | 10 |
| 3.2 | EPIDEMIOLOGIE..... | 12 |
| 3.3 | ÄTIOLOGIE – PATHOGENESE DES CLUSTERKOPFSCHMERZES | 13 |
| 3.3.1 | ENTZÜNDLICHE REAKTIONEN DER GEFÄßE UND DES SINUS CAVERNOSUS..... | 13 |
| 3.3.2 | ROLLE DES HYPOTHALAMUS | 14 |
| 3.3.3 | NEUROPEPTIDE | 15 |
| 3.4 | KRANKHEITSVERLAUF – KLINISCHES BILD | 16 |
| 3.4.1 | ANFALLSMUSTER..... | 18 |
| 3.4.2 | ANFALL AUSLÖSENDE FAKTOREN | 18 |
| 3.4.3 | EPISODISCHER CLUSTERKOPFSCHMERZ..... | 19 |
| 3.4.4 | CHRONISCHER CLUSTERKOPFSCHMERZ | 19 |
| 3.5 | DIAGNOSE | 19 |
| 3.5.1 | BASISDIAGNOSTIK | 21 |
| 3.6 | DIFFERENZIALDIAGNOSE..... | 22 |
| 3.6.1 | TRIGEMINOAUTONOME UND DIESEN ÄHNLICHEN KOPFSCHMERZSYNDROME | 22 |
| 3.7 | BEEINTRÄCHTIGUNGEN DURCH KOPFSCHMERZEN..... | 24 |
| 3.7.1 | BEEINTRÄCHTIGUNG DER LEBENSFÜHRUNG | 24 |
| 3.7.2 | ÖKONOMISCHE ÜBERLEGUNGEN | 25 |
| 4 | THERAPIE | 26 |
| 4.1 | BEHANDLUNG DES AKUTEN CLUSTERKOPFSCHMERZANFALLES | 26 |
| 4.1.1 | SAUERSTOFF | 26 |
| 4.1.2 | TRIPTANE..... | 27 |
| 4.1.3 | SUMATRIPTAN | 27 |
| 4.1.4 | ZOLMITRIPTAN | 28 |
| 4.1.5 | LIDOCAIN..... | 29 |
| 4.2 | PROPHYLAXE DES CLUSTERKOPFSCHMERZES | 29 |
| 4.2.1 | VERAPAMIL | 30 |
| 4.2.2 | LITHIUM..... | 30 |
| 4.2.3 | KORTIKOSTEROIDE | 31 |
| 4.2.4 | ERGOTAMIN..... | 32 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.2.5 | TOPIRAMAT | 33 |
| 4.3 | INVASIVE THERAPIEVERFAHREN | 33 |
| 4.3.1 | OKZIPITALE LEITUNGSBLOCKADE | 34 |
| 4.3.2 | OKZIPITALE ELEKTROSTIMULATION | 34 |
| 4.3.3 | HYPOTHALAMISCHE STIMULATION | 34 |
| 5 | METHYSERGID | 35 |
| 5.1 | ENTWICKLUNG UND EINSATZ VON METHYSERGID..... | 36 |
| 5.2 | PHARMAKOLOGISCHE ASPEKTE | 37 |
| 5.3 | AKUT BIS MITTELFRISTIG AUFTRETENDE NEBENWIRKUNGEN..... | 40 |
| 5.4 | KOMPLIKATIONEN NACH LANGZEITMEDIKATION MIT METHYSERGID | 41 |
| 6 | MATERIAL UND METHODE..... | 41 |
| 6.1 | FRAGEBOGEN REKRUTIERUNG DER BEFRAGTEN..... | 42 |
| 6.2 | REKRUTIERUNG DER BEFRAGTEN | 42 |
| 6.3 | AUSWERTUNG DES FRAGEBOGENS..... | 42 |
| 6.4 | LITERATURRECHERCHE | 47 |
| 7 | ERGEBNISSE ZU STUDIEN MIT METHYSERGID | 47 |
| 7.1 | METHYSERGID IN KLINISCHEN STUDIEN | 47 |
| 7.1.1 | OFFENE STUDIEN ZUR ANWENDUNG VON METHYSERGID | 48 |
| 7.1.2 | KONTROLLIERTE STUDIEN..... | 62 |
| 7.1.3 | METHYSERGID-STUDIEN IM BLICKPUNKT DER RICHTLINIEN DER <i>INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY</i> | 65 |
| 7.1.4 | LEITLINIEN UND THERAPIEEMPFEHLUNGEN | 72 |
| 7.2 | METHYLERGOMETRIN | 73 |
| 8 | DISKUSSION | 73 |
| 8.1 | KLINISCHE BEDEUTUNG VON METHYSERGID IN DER LITERATUR | 74 |
| 8.2 | EVIDENZ FÜR DEN EINSATZ VON METHYSERGID AUS KLINISCHEN STUDIEN..... | 74 |
| 8.3 | AUSWERTUNG DER EIGENEN UMFRAGE | 79 |
| 9 | ZUSAMMENFASSUNG | 81 |
| 10 | ANHANG | 82 |
| 10.1 | LITERATURVERZEICHNIS | 82 |
| 10.2 | PATIENTENFRAGEBOGEN | 95 |
| 10.3 | DANKSAGUNG | 97 |
| 10.4 | LEBENS LAUF | 98 |

1 Einleitung

Kopfschmerzen sind in der Bevölkerung weit verbreitet und stellen eine häufige Ursache für Arztbesuche dar. Weltweit hat fast jeder Mensch einmal – zumindest über einen begrenzten Zeitraum hinweg – Kopfschmerzen verspürt, und etwa die Hälfte aller Erwachsenen macht zu irgendeinem Zeitpunkt in ihrem Leben Erfahrungen mit einer oder mehr Kopfschmerzerkrankungen (STOVNER et al. 2007). Aus der hohen Zahl der Betroffenen und aktuell mehr als 220 diagnostisch differenzierbaren Kopfschmerzerkrankungen erklärt sich deren medizinische und gesundheitsökonomische Bedeutung. Es ist das Verdienst der *International Headache Society (IHS)*, die Kopfschmerzerkrankungen klassifiziert und damit eine lange Phase der diagnostischen Unsicherheit beendet zu haben. Die aktuelle Klassifikation beschreibt exakte klinische Kriterien, die erfüllt sein müssen, um sie einer definierten Erkrankung zuordnen zu können und entsprechend behandeln zu können (HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY 2004).

Auch sozioökonomische Aspekte sind von Relevanz. Kopfschmerzen führen zur Beeinträchtigung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit im Alltag und im Beruf (JENSEN et al. 2007, JÜRGENS et al. 2011). So sind z.B. 30% der Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz nicht in der Lage einer Berufstätigkeit nachzugehen (GAUL et al. 2011a, JENSEN et al. 2007, LINDE et al. 2011).

1.1 Problematik

Der Clusterkopfschmerz tritt zwar im Vergleich zur Migräne selten auf, ist aber durch seinen anfallsartigen Charakter mit plötzlich auftretenden stärksten Schmerzen enorm belastend für die Patienten. Die Erkrankung schränkt die Leistungsfähigkeit im Beruf und Alltag ein, wirkt sich negativ auf seine sozialen Kontakte im Familien- und Freundeskreis aus und verursacht außerdem hohe direkte und indirekte Kosten (GAUL et al. 2011a, JÜRGENS et al. 2011).

Die therapeutische Herausforderung besteht darin, in möglichst kurzer Zeit akute Attacken zu kupieren. Mittel der 1. Wahl sind die Gabe von reinem Sauerstoff oder Triptane. Langfristig betrachtet geht es darum, eine effektive Prophylaxe und somit eine Reduktion

der Attackenfrequenz zu erzielen. Hier haben sich Verapamil und mit Einschränkungen auch Prednisolon als das Mittel der 1. Wahl etabliert, zu den Mitteln der 2. Wahl zählen Topiramat, Valproinsäure und nach wie vor Methysergid (GAUL et al. 2011b).

Eines der Medikamente bei unzureichendem Ansprechen auf die Standardmedikation der 1. und 2. Wahl ist retardiertes Methysergid (Deseril® retard). Dies ist vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte auf die Löschlisten gesetzt und damit letztlich vom Markt genommen worden (MAY et al. 2005). Auf der Löschliste werden die Arzneimittel aufgeführt, die seit dem 30.05.2003 nicht mehr auf dem Markt verfügbar sind. Überwiegend sind dies Präparate deren befristete Zulassung nicht verlängert wurde. Patienten, die eine Alternative suchen, weil die derzeitige Medikation nicht die erwünschten Resultate erbringt, sind gezwungen, dieses Arzneimittel über internationale Apotheken zu erwerben, ohne dass die Krankenkassen regelhaft bereit sind, die Kosten dafür zu übernehmen.

1.2 Ziel der Arbeit

Methysergid wird besonders bei therapieresistentem Krankheitsverlauf als ein effektives Mittel zur Vorbeugung von Migräne- und Clusteranfällen geschätzt (KOEHLER u. TFELT-HANSEN 2008). Ein therapieresistenter Clusterkopfschmerz ist dadurch charakterisiert, dass Attacken auftreten, die nicht in zufriedenstellendem Ausmaß kupiert werden können, wenn Kontraindikationen gegen die Einnahme bewährter Akutmedikamente bestehen oder die prophylaktische Medikation unzureichend wirkt. Die Therapieresistenz muss außerdem dadurch belegt werden, dass mit prophylaktischen Maßnahmen keine ausreichende Reduzierung der Attackenfrequenz zu erzielen ist oder diese zu nicht tolerierbaren Nebenwirkungen führen. In der *Therapieempfehlung der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMGK)* sind Kriterien aufgeführt, die erfüllt sein müssen, um Clusterkopfschmerzen als therapierefraktär einzustufen. Gefordert wird ein chronischer Verlauf über mindestens 24 Monate, Ausschluss eines Medikamentenübergebrauches, sowie eine beträchtliche Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Kopfschmerzen. Desweiteren soll der Clusterkopfschmerz nicht auf die Prophylaktika Verapamil, Lithiumcarbonat, Topiramat, Indometacin in Mono- oder Kombinationstherapie über mindestens einen Monat ansprechen. Nicht oder ungenügende Wirksamkeit ist definiert über die Patientenanamnese, Kontraindikationen oder Abbruch

wegen Nebenwirkungen (JÜRGENS et al. 2011). In den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)* und der *European Federation of Neurological Societies (EFNS)* wird Methysergid als prophylaktisches Mittel der 2. Wahl angegeben (EVERS et al. 2011, MAY et al. 2006).

Ziel der Arbeit ist es, Charakter, Ätiologie, Pathogenese, Klinik und die Therapie des Clusterkopfschmerzes darzustellen. In einem zweiten Schritt wird anhand von Studien der Stellenwert des vom deutschen Markt genommenem Medikaments Deseril® in der Behandlung bzw. Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes beurteilt. Dies ist notwendig da bislang keine Placebo kontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt wurde, in der die Wirksamkeit von Methysergid nach heute gültigen wissenschaftlichen Maßstäben untersucht wurde (EVERS et al. 2011, FRANCIS et al. 2010).

In einem dritten Schritt wurde eine Patientenbefragung durchgeführt, um Informationen zu folgenden Fragen sammeln:

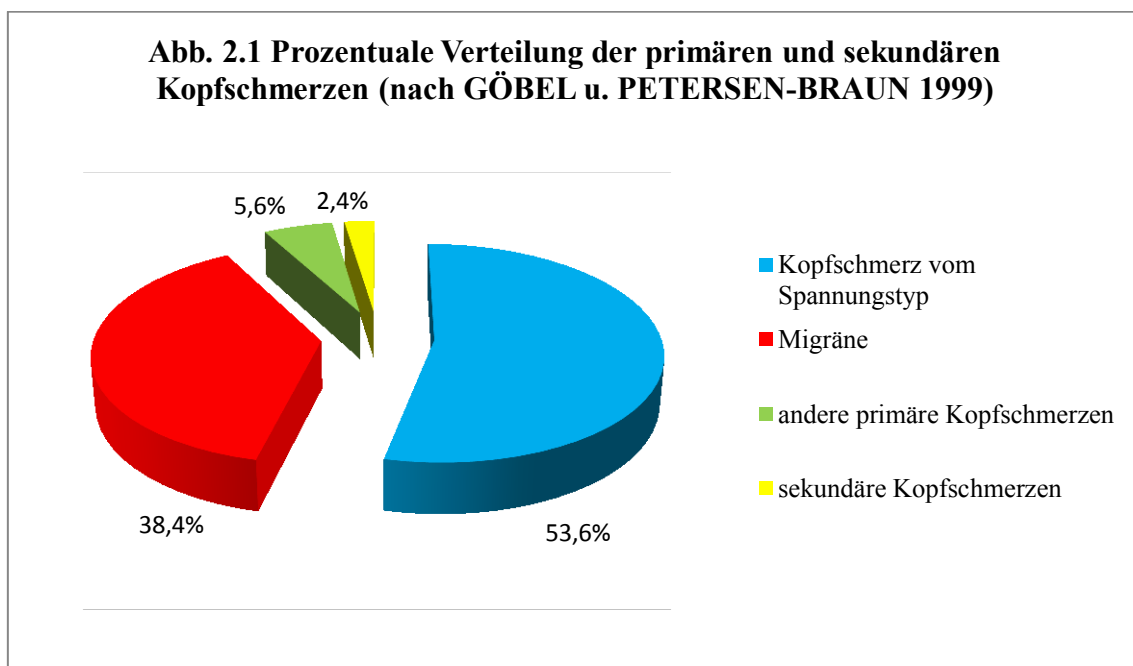
- Häufigkeit des Einsatzes von Methysergid (Deseril® retard) beim Clusterkopfschmerz
- Erfahrungen mit der Wirksamkeit des Medikamentes und seiner Nebenwirkungen
- Kostenübernahme durch die Krankenkassen
- Erfahrungen aus Widerspruchsverfahren und Sozialgerichtsprozessen über die Kostenübernahme

Es geht darum, die Erfahrungen der befragten Patienten über den Einsatz von Methysergid zusammenzutragen, um Argumente für oder gegen den Einsatz von Methysergid zu sammeln. Diese können, wenn sie für den therapeutischen Einsatz sprechen, auch gegenüber den Kostenträgern verwendet werden. Dies könnte außerdem helfen, eine valide Studie zu initiieren, die die Wirksamkeit des Wirkstoffes belegt oder aber zeigt, dass das Medikament keine erfolgsversprechende Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes darstellt. Letztlich ist dies eine der Voraussetzungen, um Methysergid auf dem deutschen Markt wieder einzuführen. Die Geschichte des Einsatzes von Methysergid wurde fast pathetisch wie der „Aufstieg und Fall“ eines erfolgreichen Medikamentes – Methysergid – beschrieben, das auf dem Weg sei, als Mittel der 3. Wahl wiederzukommen (KOEHLER u. TFELT-HANSEN 2008).

2 Kopfschmerzen

Über 90% aller Kopfschmerzpatienten leiden unter primären Kopfschmerzen, die Erkrankungen *sui generis* darstellen. Alle Untersuchungen dienen dem Zweck, eine andere, sekundäre Kopfschmerzursache nicht zu übersehen.

Von allen Kopfschmerzsyndromen – primär oder sekundär – entfallen 53,6% auf den Kopfschmerz vom Spannungstyp und 38,4% auf die Migräne (Abb. 2.1). Die verbleibenden 8% teilen sich die weiteren primären unter anderem trigeminoautonomen Kopfschmerzen inklusive den Clusterkopfschmerzen mit den sekundären Kopfschmerzen (GÖBEL u. PETERSEN-BRAUN 1999).



2.1 Primäre Kopfschmerzen

Nach der aktuellen Klassifikation der IHS aus dem Jahr 2004 werden primäre Kopfschmerzen dem Code 1 – 4 zugeordnet. Die Diagnose primärer Kopfschmerzen kann aus der Anamnese gestellt werden.

2.2 Sekundäre Kopfschmerzen

Sekundäre Kopfschmerzen werden dem Code 5 – 7 zugeordnet. Ein de-novo-Kopfschmerz, der in Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung auftritt, von der bekannt ist, dass sie Kopfschmerzen verursachen kann, ist immer sekundärer Natur.

Die Klassifikation der IHS dient dem Ziel, die diagnostische Sicherheit zu erhöhen.

3 Der Clusterkopfschmerz

In der von der *ICHD-II* werden eine Reihe von selteneren primären Kopfschmerzerkrankungen zusammengefasst, die als trigeminoautonome Kopfschmerzsyndrome bezeichnet werden (IHS 2004). Gemeinsam ist diesen Syndromen die meist nur kurz andauernden unilateralen Schmerzattacken im Bereich des Kopfes und des Gesichtes sowie die dabei ipsilateral auftretenden autonomen Begleitsymptome wie Lakrimation, konjunktivale Injektion, Rhinorrhoe, nasale Kongestion, Miosis, Ptosis und Lidödem (GOADSBY 1999). Diese Begleitsymptome fehlen in lediglich 3% der Fälle (SJAASTAD u. SHEN 1991). Die *Hemicrania continua*, der primär schlafgebundene Kopfschmerz und die idiopathisch stechenden Kopfschmerzen werden nach der *ICHD-II* nicht zu den trigeminoautonomen Kopfschmerzformen gerechnet, auch wenn klinisch eine Überlappung besteht (Tab. 3.1).

Prototyp dieser Syndrome, die ihre Bezeichnung der typischen Schmerzverteilung im Versorgungsgebiet des ersten Trigeminusastes und der autonomen Begleitsymptome verdanken, ist der Clusterkopfschmerz.

Die verschiedenen Formen der trigeminoautonomen und diesen verwandten Kopfschmerzen unterscheiden sich durch die Dauer, Frequenz, Rhythmik und Intensität des Schmerzes (GOADSBY 1999). Für die paroxysmale Hemikranie und für die *Hemicrania continua* gilt die Besonderheit, dass diese meist gut auf Indometacin ansprechen, weshalb dies ein obligates diagnostisches Kriterium für diese beiden Erkrankungen darstellt. Das Gleiche gilt für den primär stechenden Kopfschmerz (MAY et al. 2005).

Tab. 3.1 Charakteristika von trigeminoautonomen Kopfschmerzsyndromen (rot) und diesen ähnlichen Kopfschmerzen (blau) (modifiziert nach MAY 2005)

| | Cluster-Kopfschmerz | Paroxysmale Hemicrania | SUNCT-Syndrom | Hemicrania continua | Primär schlafgebundener Kopfschmerz |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------|------------------------------------|--|
| Epidemiologie | | | | | |
| m:w | 3:1 | 1:3 | 8:1 | 1:1,8 | 1:8,1 |
| Prävalenz | 0,9% | 0,02% | sehr selten | selten | selten |
| Manifestation | 28 – 30 J. | 20 – 40 J. | 20 – 50 J. | 20 – 30 J. | 40-70 J. |
| Schmerz | | | | | |
| Qualität | bohrend/klopfend | bohrend | stechend | drückend | pulsierend |
| Intensität | extrem stark | hoch | moderat-hoch | moderat | moderat |
| Lokalisation | periorbital | orbital/temporal | orbital/temporal | temporal | bifrontal, median |
| Dauer | 15 – 120 Min. | 2 – 45 Min. | 5 – 250 Sek. | fluktuierend | 30 – 120 Min. |
| Häufigkeit | 1-8x/Tag | 1-40x/Tag | 1x/Tag – 30x/ h | konstant mit aufgesetzten Attacken | 1 – 2x/Tag |
| Autonome Symptome | ++ | ++ | + | (+) | – |
| Zirkadiane Rhythmik | + | (+) | – | – | – |
| Alkohol als Trigger | ++ | (+) | – | – | – |

Der Clusterkopfschmerz ist zwar die häufigste aller trigeminoautonomen Kopfschmerzerkrankungen, insgesamt ist er dennoch selten (HAANE et al. 2010). Die Bezeichnung der Erkrankung wurde aus dem angelsächsischen Sprachraum (*cluster headache*) übernommen und beschreibt eine Eigenschaft dieser Erkrankung, nämlich das periodisch gehäufte Auftreten der Anfälle. Das Wort *cluster* lässt sich am besten mit den Begriffen „Ballung“ oder „Anhäufung“ übersetzen.

3.1 Historische Aspekte

Clusterkopfschmerzen sind seit mehreren hundert Jahren bekannt. Der niederländische Arzt Nicolaes van Tulp beschrieb 1641 erstmals in den *Observationes Medicae* zwei unterschiedliche Formen eines wiederkehrenden Kopfschmerzes, nämlich die Migräne und

vermutlich das Krankheitsbild, welches wir heute als Clusterkopfschmerz bezeichnen (KOEHLER 1993). Eine der frühesten Fallbeschreibungen stammt vom Leibarzt Maria Theresias von Habsburg, Gerard van Swieten, aus dem Jahre 1745 (zitiert in ISLER 1993). Seine Dokumentation entspricht ziemlich präzise den Kriterien des Clusterkopfschmerzes:

„Ein gesunder, stämmiger Mann mittleren Alters litt an einem ihn sehr belastenden Schmerz, der jeden Tag zur selben Zeit und an derselben Stelle oberhalb der Augenhöhle des Auges dort auftrat, wo der Nerv aus der Öffnung der os frontale heraustritt. Nach einer kurzen Weile begann sich das linke Auge zu röten und stark zu tränen; dann hatte er das Gefühl, als würde sein Auge langsam unter stärksten Schmerzen aus der Orbita herausgepresst, dass er fast den Verstand verloren hätte. Nach wenigen Stunden fand das Übel ein Ende, und alle Veränderungen im Bereich des Auges waren verschwunden“.

Vor mehr als 70 Jahren wurde das Konzept der vaskulären Genese in die Kopfschmerzforschung eingeführt. Die Migräne brachte man mit schmerzauslösenden Erweiterungen zerebraler Gefäße in Verbindung, den Clusterkopfschmerz hielt man für eine spezielle Form dieser Erkrankung (GRAHAM et al. 1938). Im Jahre 1939 beschrieben Horton et. al. die Symptome des Clusterkopfschmerzes sowie seine Behandlung mit Histamin, vermutlich im Sinne einer Desensibilisierung, denn die stark gefäßerweiternde Wirkung dieser Substanz war bekannt (FANCIULACCI 2006). Die Erkrankung, die man zunächst Hortonsche Neuralgie genannt hatte, wurde dann im Jahre 1952 als *“histaminic cephalgia“* bzw. *“histaminic cephalalgia“* bezeichnet (HORTON 1952). Um 1950 wurde man auf die Charakteristik der in geballter Form auftretenden Anfälle aufmerksam und sprach von einem *“cluster pattern“*. Sehr bald wurde dann der Terminus, *“cluster headache“*, in die Nomenklatur eingeführt. (KUNKEL et al. 1952).

Synonyme Bezeichnungen, die heute jedoch nur noch eine historische Bedeutung haben, sind (GOADSBY 2001):

- Ziliare Neuralgie (ROMBERG 1840)
- Sphenopalatinale oder Sluder-Neuralgie (SLUDER 1910)
- Erythroprosopalgia (BING 1930)
- Vidianusneuralgie (VAIL 1932)
- Migräneartige Neuralgie (HARRIS 1936)
- Hortonsche Neuralgie (EKBOM 1947)

- Histaminkopfschmerz (HORTON 1952)

Von den gelegentlich verwendeten Begriffen Selbstmord- bzw. Suizidkopfschmerz sollte Abstand genommen werden, zumal nicht bewiesen werden konnte, dass diese Bezeichnungen durch eine überdurchschnittlich hohe Anzahl tatsächlich begangener Selbstmorde zu rechtfertigen ist (DODICK et al. 2000, MARKLEY u. BUSE 2006). Mitte der 1960er Jahre wurden lediglich 3 – 4 Arbeiten jährlich publiziert, die den Clusterkopfschmerz thematisierten (FANCIULACCI 2006). Viele Fragen zur Ätiologie, Pathogenese oder Therapie des Clusterkopfschmerzes blieben unbeantwortet, so dass sich Ende der 1970er Jahre auf Initiative von O. Sjaastad eine Gruppe von Wissenschaftlern formierte, um die Forschung auf diesem Gebiet voranzubringen. In der Folge wurde die *International Cluster Headache Research Group* gegründet „Cluster Club“ (EKBOM u. WALDENLIND 2004).

3.2 Epidemiologie

In einer Meta-Analyse von FISCHERA et al. (2008) liegt die Lebenszeitprävalenz bei 124/100.000 Einwohnern, die Ein-Jahresprävalenz bei 53/100.000. Eine epidemiologische Studie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft geht von einer 12-Monatsprävalenz von 0,15% aus, woraus sich für Deutschland ungefähr 120.000 Patienten errechnen lassen (EVERS et al. 2007). Männer sind häufiger betroffen als Frauen, das Verhältnis liegt bei 4,3:1 (FISCHERA et al. 2008).

Die Erkrankung Clusterkopfschmerz manifestiert sich typischerweise erstmals im Alter von 20–40 Jahren, der Durchschnitt liegt bei etwa 28 Jahren (EKBOM 1999, RASMUSSEN 1991). Er kann aber durchaus in jedem Lebensalter auftreten, auch im Kindes- und hohem Erwachsenenalter (BAHRA et al. 2002, EVERS et al. 2002). Hereditäre Faktoren kennt man bisher nicht, wenngleich anamnestiche Untersuchungen für eine familiäre Belastung in etwa 7% der Fälle sprechen (PINESSI et al. 2005). Verwandte ersten Grades haben ein bis zu 14fach erhöhtes, Verwandte zweiten Grades ein bis zu 3fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an einem Clusterkopfschmerz zu erkranken (RUSSELL 2004).

3.3 Ätiologie – Pathogenese des Clusterkopfschmerzes

Die Genese und die genauen, überaus komplexen pathophysiologischen Prozesse des Clusterkopfschmerzes sind nach wie vor nicht geklärt. Jede Hypothese über die Pathogenese und Pathopsychologie muss die drei wichtigsten Merkmale der Erkrankung berücksichtigen:

- I. Ausbreitung des Schmerzes im Bereich des *Nervus trigeminus*
- II. streng ipsilaterale autonome Begleitsymptome
- III. zirkadianes und zirkanaues Auftreten der Schmerzattacken

Da sich der Schmerz vor allem im Bereich des Auges und der Stirn manifestiert, muss davon ausgegangen werden, dass die ipsilateralen nozizeptiven Bahnen des Trigeminus in das Krankheitsgeschehen involviert sind. Die ebenfalls ipsilateralen autonomen Begleitsymptome lassen vermuten, dass auch eine Aktivierung des zentralen parasympathischen Nervensystems stattfindet, die die Lakrimation und die Rhinorrhoe induzieren. Ferner sprechen die Miosis und die Ptosis dafür, dass in diesem Zusammenhang auch eine Dysfunktion des sympathischen Nervensystems eine Rolle spielt. Letztlich spricht die zirkadiane und zirkanaue Rhythmik des Krankheitsverlaufes dafür, dass der zentrale Taktgeber, der sich im *Nucleus suprachiasmaticus* des Hypothalamus befindet, einen integrativen Bestandteil bei der Pathogenese dieser Kopfschmerzerkrankung darstellt (LEONE u. BUSSONE 2009).

3.3.1 Entzündliche Reaktionen der Gefäße und des Sinus cavernosus

Lange Zeit wurde die Hypothese diskutiert, dass aseptische Entzündungsprozesse im Bereich der Gefäße und vor allem des *Sinus cavernosus* den Clusterkopfschmerz induzieren. Dessen entzündungsbedingte Schwellung behindert den Zu- und Abfluss sowohl des arteriellen als auch des venösen Blutes. Im weiteren Verlauf staut sich das Blut auch in der *Arteria carotis interna* auf, deren Gefäßwände, in denen sympathische Nervenfasern verlaufen, schwellen ödematös an und es kommt, durch räumliche Enge, zu einer mechanischen Reizung und letztlich zu einer Dysfunktion der sympathischen Nervenfasern. Diese spiegelt sich in einem für den Clusterkopfschmerz typischen inkompletten Horner-Syndrom mit Miosis und Ptosis wieder. Unterstützt wurde die Hypothese durch die Beobachtung, dass sekundäre Clusterkopfschmerzen bei oberen

zervikalen und parasellären Meningeomen, großen arteriovenösen Malformationen oder auch bei Hypophysenadenomen auftreten (GÖBEL 2004). Auch entzündliche Abläufe im Bereich des Sinus cavernosus wurden diskutiert (HANNERZ et al. 1987).

Die sensiblen Fasern des *Nervus ophthalmicus* verlaufen durch den Bereich des *Sinus cavernosus* und sorgen zusammen mit Fasern des *Nervus facialis* für dessen sensible Versorgung. Die lokalen Entzündungsreaktionen können sowohl sensible bzw. autonome Nervenfasern als auch venöse bzw. arterielle Gefäße beeinflussen. Eine Irritation der Nervenfasern wird dabei entweder durch inflammatorisch wirkende Neuropeptide ausgelöst oder ist die Folge einer mechanischen Kompression durch entzündlich erweiterte und ödematös aufgequollene Gefäße. Das gute Ansprechen auf Kortikosteroide würde zum Modell der entzündungsbedingten Genese des Clusterkopfschmerzes gut passen.

Das Modell der entzündungsbedingten Genese des Clusterkopfschmerzes wird durch neuere Studien in Frage gestellt (SCHUH-HOFER et al. 2006; STEINBERG et al. 2011).

3.3.2 Rolle des Hypothalamus

Die für den Clusterkopfschmerz charakteristische zirkadiane und zirkannale Periodizität führte zur Hypothese, dass wesentliche Teile der Pathogenese der Erkrankung auf Vorgängen oder Veränderungen im Hypothalamus beruhen. Tatsächlich unterstützt die funktionelle morphometrische Bildgebung diese Theorie. In der Positronenemissionstomographie (PET) konnten während eines durch Nitroglycerin ausgelösten Clusteranfalles eine umschriebene Aktivierung in der grauen Substanz des ipsilateralen Hypothalamus nachgewiesen werden (MAY et al. 1998). Diese Aktivitätsmuster ließen sich jedoch nicht bei Migräne oder bei medikamentös induziertem ophthalmischen Schmerz beobachten. Die Aktivität im Hypothalamus erwies sich als spezifisch für den Clusterkopfschmerz und andere trigeminoautonome Kopfschmerzen, wie z. B. auch für das SUNCT-Syndrom (MAY et al. 1999). Kernspintomographisch-morphometrische Analysen zeigten bei 25 Rechtshändern mit Clusterkopfschmerz im Vergleich zu 29 gesunden Probanden, ebenfalls Rechtshänder, eine signifikant erhöhte Dichte der grauen Substanz. Die Patienten wiesen ein höheres Volumen des Hypothalamus auf. Unklar bleibt weiterhin die Ursache für die Störung im Hypothalamus. Interessant ist die Tatsache, dass sich die strukturellen Veränderungen im unteren hinteren Hypothalamus befanden, fast genau dort, wo sich bei den Patienten im PET die Aktivierungsmuster

dargestellt hatten. Nach Implantation von Elektroden, deren Spitze in die Graue Substanz des hinteren unteren Hypothalamus platziert wurden, konnte durch Stimulation dieser Region bei 8 von 10 Patienten völlige Schmerzfreiheit erzielt werden, die beiden anderen litten nur noch sporadisch unter Clusterattacken (LEONE et al. 2010). Im PET ließ sich erstmalig nicht nur eine Aktivierung im Thalamus und somatosensorischen Cortex, sondern auch eine Deaktivierung im *Gyrus temporalis medius* oder *Gyrus cingularis posterior* dokumentieren, in zerebralen Strukturen also, die zu einem neuronalen Regelkreis gehören, der gewöhnlich bei Schmerzübertragung und akuten Clusteranfällen aktiviert wird (MAY et al. 2006a). Die Beobachtungen können die zirkadiane Periodizität der Erkrankung erklären, die Ursache für die Störung im Hypothalamus bleibt weiterhin unklar. Ob die Theorie, dass der Hypothalamus die Clusterkopfschmerzfälle auslöst, weiter aufrechterhalten werden kann, wird diskutiert. Wäre dies der Fall, würde man bei Anwendung der therapeutischen tiefen Hirnstimulation mit der Auslösung von Anfällen rechnen müssen, das Gegenteil ist der Fall (\Rightarrow 4.3.3). Die Tatsache, dass nach Durchtrennung der Wurzel des Trigeminus bei Clusterpatienten zwar die Schmerzen beseitigt werden, die autonomen Symptome jedoch persistieren, spricht dafür, dass der Schmerz im Gehirn entsteht und nicht durch die Aktivierung des peripheren trigeminovaskulären Geflechtes (LIN u. DODICK 2005).

3.3.3 Neuropeptide

Es ist bekannt, dass Neuropeptide wie *Calcitonin gene-related peptide* (CGRP), Substanz P, Neurokinin A, die von afferenten Neuronen im peripheren Nervensystem, Neuropeptid Y und das *vasoaktive intestinale Polypeptid* (VIP), die hingegen von den postganglionären sympathischen bzw. parasympathischen Efferenzen freigesetzt werden, eine meningeale Nozizeption ausüben. (MESSLINGER et al. 2011). Diese Transmitter verursachen eine arterielle Vasodilation und eine Extravasation von Plasma in den postkapillären Venolen (MESSLINGER et al. 2011). Substanz P führt zu einer direkten Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit und ist auch dazu in der Lage, selbst Schmerzen zu induzieren (GÖBEL 2004).

Während akuter Clusteranfälle fanden sich in der ipsilateralen *Vena iugularis externa* erhöhte Plasmaspiegel von CGRP und VIP, die Spiegel des Neuropeptid Y und der Substanz P blieben unverändert. Sowohl die anschließende Behandlung mit reinem

Sauerstoff als auch mit subkutan appliziertem Sumatriptan führte zu einer Rückkehr des CGRP auf einen normalen Plasmaspiegel (GOADSBY u. EDVINSSON 1994).

Die Freisetzung des vasoaktiven intestinalen Polypeptid, das in den vaskulären parasympathischen Fasern bzw. im parasympathischen *Ganglion sphenopalatinum* nachgewiesen wurde, führt zu einer Erweiterung der intrakraniellen Gefäße im Bereich der vorderen und mittleren Schädelgrube sowie zur Aktivierung der postganglionären parasympathischen Fasern (DRUMMOND 1988). Deren Ziel sind unter anderem die Tränendrüsen (⇒ Lakrimation), die nasalen Gefäße und Drüsen (⇒ Kongestion, Rhinorrhoe), der Abschnitt der *Arteria carotis interna* innerhalb des *Sinus cavernosus* sowie die *Arteria optalmica* mit ihren Ästen zur Bindehaut des Auges, zur periorbitalen und zur frontalen Haut (⇒ Vasodilatation mit konjunktivaler Injektion und Rötung). Wenn sich die Erweiterung der *Arteria carotis interna* vom *Sinus cavernosus* ausgehend dorthin fortsetzt, wo die Carotis durch den knöchernen Kanal des Gesichtsschädels zieht, können damit auch die Symptome der sympathischen Dysfunktion (⇒ Ptosis, Miosis, vermehrte Schweißbildung) erklärt werden (DRUMMOND u. LANCE 1984, HARDEBO et al. 1991).

3.4 Krankheitsverlauf – klinisches Bild

Die Schmerzen sind beim Clusterkopfschmerz frontoorbital temporal lokalisiert können aber auch zur Stirn-, Kiefer-, Ohr-, Nacken- oder Schulterregion ausstrahlen (GAUL et al. 2012, MAY et al. 2005). Die Patienten beschreiben einen ohne Vorwarnung plötzlich auftretenden einseitigen, extrem starken Schmerz von bohrendem und brennendem Charakter, als ob ihnen ein glühend heißes Messer ins Auge oder in die Schläfe gestoßen werde. Im Rahmen einer Patientenbefragung gaben durchschnittlich 14% der Patienten einen Seitenwechsel der Schmerzen während einer Clusterperiode an, während 18% einen solchen Wechsel von einer zur nächsten Periode erlebten. Innerhalb einer Clusterperiode kam es nur in 3% der Fälle zu einem Wechsel der vom Clusterschmerz betroffenen Seite von einem zum nächsten Anfall, ein solcher trat nie während eines gerade erlittenen Clusteranfalles auf (BAHRA et al. 2002).

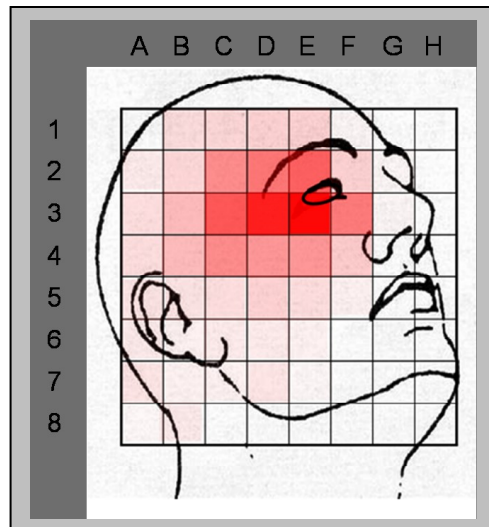


Abb. 3.1 Lokalisation der maximal empfunden Schmerzen während eines Clusteranfalles (nach GAUL et al. 2012).

GAUL et al. (2012) erhoben klinische Charakteristika des Clusterkopfschmerzes bei 209 Patienten. In der Untersuchung fanden sich bei 25% der Clusterpatienten weitere Kopfschmerz Erkrankungen, vor allem der Kopfschmerz vom Spannungstyp und Migräne. Symptome wie Photophobie, Phonophobie, Erbrechen und Übelkeit bleiben nicht auf die Patienten mit der Begleiterkrankung Migräne beschränkt und treten in fast gleicher Häufigkeit bei den Patienten auf, die ausschließlich an Clusterkopfschmerz leiden (GAUL et al. 2012).

In 90% der Fälle zeigen die Patienten beim Clusterkopfschmerz, anders als diejenigen, die einen Migräneanfall erleiden, eine außerordentliche Bewegungsunruhe (GAUL et al. 2011b). Bei hoher Frequenz oder Intensität der Attacken können in seltenen Fällen ein ipsilaterales Horner-Syndrom oder ein Dauerschmerz beobachtet werden (MARMURA et al. 2010). Vereinzelt beklagen die Betroffenen besagte Licht- und Geräuschempfindlichkeit, Übelkeit oder auch visuelle Auren (BAHRA et al. 2002). Das Problem solcher für den Clusterkopfschmerz untypischen Symptome besteht vor allem darin, dass sie die Diagnosestellung verzögern, wodurch dem Patienten möglicherweise eine zeitgerechte Therapie vorenthalten bleibt.

Es wird, wie bei allen trigeminoautonomen Kopfschmerzformen, auch beim Clusterkopfschmerz ein episodischer und ein chronischer Verlauf der Erkrankung

unterschieden. Die episodische Form tritt wesentlich häufiger auf als die chronische und zeigt in wesentlichen Aspekten einen unterschiedlichen Behandlungsansatz. Der extrem starke Schmerz und die Frequenz der Anfälle beeinträchtigen die Lebensqualität der Erkrankten erheblich. Die außergewöhnliche Belastung, denen sie durch ihr Leiden ausgesetzt werden, macht es verständlich, dass 25% der Betroffenen suizidale Absichten äußern (JÜRGENS et al. 2011). Zwischen den Anfällen sind Clusterpatienten in der Regel beschwerdefrei und fühlen sich für gewöhnlich gut (GOADSBY u. EDVINSSON 1994).

3.4.1 Anfallsmuster

Bei der episodischen Erkrankungsform kommt es über Wochen mindestens einmal innerhalb von 24 Stunden zu Clusterkopfschmerzen. Dabei zeigt das sich vor allem in den ersten Jahren der Erkrankung eine typische zirkannuale Periodizität, die dadurch geprägt wird, dass die Anfälle im Frühling oder Herbst in Erscheinung treten (EKBOM 1999). Dieser Rhythmus kann mit den Jahren verloren gehen, die Attacken werden unvorhersehbar, bis sie schließlich zu jedem Zeitpunkt des Jahres auftreten können (DODICK et al. 2000). Clusterattacken halten 15–180 Minuten an, im Durchschnitt ist die Dauer einer Attacke auf 30–45 Minuten begrenzt. Das Maximum der Schmerzintensität wird in der Regel nach 3–5 Minuten erreicht, um dann in eine etwa 30 Minuten andauernde Plateauphase überzugehen (HALKER et al. 2010). Erst dann klingt die Attacke ab. In der Mehrzahl der Fälle weisen die Anfälle auch einen zirkadianen Rhythmus auf, vor allem dann, wenn im Tagesrhythmus nur ein Anfall zu beobachten ist. Im Gegensatz zur Migräne und Trigeminusneuralgie werden die Patienten mit Clusterkopfschmerzen von ihren Anfällen häufiger in der Nacht als am Tag ereilt.

3.4.2 Anfall auslösende Faktoren

Vasodilatorisch wirkenden Substanzen wie Alkohol, Nitroglycerin, Histamin oder Stress sind in der Lage, während der aktiven Phase der Erkrankung einen Clusteranfall auslösen (EKBOM 1968, MAY et al. 2005). In der inaktiven Phase ist der Patient völlig beschwerdefrei, in dieser Zeit lassen sich auch durch diese Trigger keine Kopfschmerzattacken auslösen. Die Rolle des Nikotin und des Alkoholes sind, was die Genese der Anfälle betrifft, noch nicht geklärt. Auffällig ist, dass bis zu 85% der

Clusterpatienten einen regelmäßigen Konsum von Zigaretten und alkoholhaltigen Getränken berichten (HALKER et al. 2010).

Ein unregelmäßiger Schlaf, Schlaflosigkeit, veränderte Lebensbedingungen im Privat- und Berufsleben, sowie emotionale oder mentale Probleme können Clusteranfälle auslösen (KUDROW 1994). Clusterpatienten sollten sich besonders um eine ausgeglichene Lebensweise und um einen regelmäßigen Schlaf bemühen (AGUGGIA et al. 2011).

3.4.3 Episodischer Clusterkopfschmerz

Etwa 80 – 85% der Clusterkopfschmerzpatienten leiden an einem episodischen Verlauf ihrer Erkrankung (RASMUSSEN 1999). Die symptomatischen Perioden erstrecken sich in diesen Fällen über einen Zeitraum von 7 Tagen bis zu einem Jahr, meist jedoch über einen Zeitraum von etwa 4–12 Wochen, die von symptomfreien Intervallen unterschiedlicher Länge unterbrochen werden. Diese Remissionsphasen halten mindestens 2 Wochen, zumeist jedoch Monate an (MAY et al. 2005).

3.4.4 Chronischer Clusterkopfschmerz

Die seltenere chronische Verlaufsform der Clusterattacken ist dadurch charakterisiert, dass sich keine aktiven und inaktiven Phasen mehr abgrenzen lassen, dass bei der chronischen Form anfallsfreie Perioden von mehr als vier Wochen Dauer fehlen (Headache Classification Committee of the IHS 2004). In bis zu 15% der Fälle geht die episodische Form sekundär in einen chronischen Clusterkopfschmerz über (BAHRA et al. 2002, BAHRA u. GOADSBY 2004, EKBOM u. OLIVARIUS 1971), er kann sich aber auch *de novo* als primär chronischer Clusterkopfschmerz manifestieren (HALKER et al. 2010). Dies ist deutlich seltener der Fall.

3.5 Diagnose

Von allen primären Kopfschmerzformen hat der Clusterkopfschmerz das charakteristischste Erscheinungsbild. Dennoch erfolgt die Diagnose häufig spät, vor allem dann, wenn untypische Symptome beschrieben werden, was letztlich in einer halbherzigen oder verspätet einsetzenden Therapie mündet (BAHRA u. GOADSBY 2004, MAY et al.

2005). In einer Untersuchung von van VLIET et al. (2003b) betrug die durchschnittliche Zeit zwischen dem ersten Clusteranfall und der korrekten Diagnose 3 Jahre. Faktoren, die die Zeit bis zur Stellung der Diagnose verzögerten, waren atypische Anfallsmuster, Übelkeit und/oder Erbrechen während des Schmerzanfalles, Photo- oder Phonophobie sowie der Wechsel der vom Schmerz betroffenen Seite. 16% der Patienten stellten letztlich selbst die Diagnose anhand der in Buch- oder Zeitungsartikeln beschriebenen Symptome. In einer Serie von van ALBOOM et al. (2009) mussten 31% der Clusterpatienten mehr als 5 Jahre auf die korrekte Diagnose warten, 52% der Betroffenen suchten bis zur Diagnose mehr als drei Ärzte auf. Die häufigsten Fehldiagnosen waren mit 45% eine Migräne, mit 23% eine Sinusitis, mit ebenfalls 23% Zahn- und Kieferprobleme, Spannungskopfschmerzen mit 16% und eine Trigeminalneuralgie mit 16%.

Die Zeit bis zur korrekten Diagnose hat sich in den letzten Jahren verkürzt. Sie dauert aber mit durchschnittlichen 2,6 Jahren immer noch zu lang (Tab. 3.3). Viel Zeit geht verloren, weil nach wie vor ca. 70% der Clusterpatienten einen anderen Facharzt als den Neurologen, zumeist einen Hals-, Nasen-, Ohrenarzt oder aber einen Zahn- bzw. Augenarzt, aufsuchen. Hinzu kommt, dass dem Besuch beim Neurologen durchschnittlich noch zwei Kontakte bei einem praktischen Arzt vorausgehen (BAHRA u. GOADSBY 2004).

Typischerweise kommt es in über 80% der Fälle einer Clusterattacke zu einer ipsilateralen Lakrimation und/oder zu konjunktivalen Injektionen. Eine Rhinorrhoe und/oder nasale Kongestion wird in 68 – 70% der Fälle beobachtet (DODICK et al. 2000). Ein Lidödem, eine Miosis und/oder Ptosis sind weitere autonome Symptome (Tab. 3.2). Diese Symptome treten lediglich passager auf, begleiten den Schmerzanfall, um sich dann wieder zurückzubilden. Eine Ausnahme bilden zuweilen die Miosis und Ptosis, die bei 57 – 69% der Patienten zu finden ist, in seltenen Fällen persistieren sie über die Zeit des eigentlichen Anfalles hinaus (DODICK et al. 2000). In der Regel manifestieren sich die autonomen Begleitsymptome ipsilateral, selten bestehen sie während eines Anfalles beidseits, um dann aber auf der vom Schmerz betroffenen Seite ausgeprägter in Erscheinung zu treten (HALKER et al. 2010).

Tab. 3.2 Diagnostische Kriterien des Clusterkopfschmerzes entsprechend der Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (2004)

| | |
|----------|--|
| A | mindestens 5 Schmerzanfälle, die die Kriterien B – D erfüllen |
| B | starke oder stärkste, streng einseitige, orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die ohne Behandlung 15 – 180 Minuten persistieren |
| C | Der Anfall wird von mindestens einem der folgenden Symptome begleitet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ipsilaterale Lakrimation und/oder konjunktivale Injektion ▪ ipsilaterale nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe ▪ ipsilaterales Lidödem ▪ ipsilaterale Superhyperhidrose im Bereich der Stirn und des Gesichtes ▪ ipsilaterale Miosis und oder Ptosis ▪ körperliche Unruhe und Agitiertheit |
| D | Die Frequenz der Anfälle liegt zwischen einer Attacke jeden zweiten Tag und acht Attacken pro Tag |
| E | Eine sekundäre Ursache für den Kopfschmerz konnte ausgeschlossen werden |
| F | Mindestens 5 Attacken, die die Kriterien B – D erfüllen |

3.5.1 Basisdiagnostik

Anamnese

In der Regel sind die Patienten in der Lage, das Auftreten und den Charakter ihrer Schmerzanfälle inklusive der Begleitsymptome detailliert zu beschreiben. Bei unsicheren oder unklaren Angaben wird der Arzt weitergehende Informationen über ein Kopfschmerztagebuch gewinnen. Die diagnostischen Kriterien der IHS sind in Tabelle 3.2 dargestellt.

Klinische Untersuchung

Es wird ein unauffälliger klinisch neurologischer Befund gefordert. Ursachen für einen sekundären Kopfschmerz müssen ausgeschlossen und einem entsprechenden Verdacht ist eventuell elektrophysiologisch, laborchemisch oder mit bildgebenden Verfahren nachzugehen. Wegen der sekundären Manifestation eines Clusterkopfschmerzes, die klinisch nicht von einer primären Form abgegrenzt werden kann, ist bei trigeminoautonomen Kopfschmerzen grundsätzlich eine zerebrale Bildgebung erforderlich. (GAUL et al. 2011b). In einer Serie von 31 Patienten, die an trigeminoautonomen

Kopfschmerzen litten, wurde bei 11 Patienten im Rahmen der weiterführenden zerebralen Bilddiagnostik tatsächlich ein Hypophysentumor gefunden (FAVIER et al. 2007). Die Autoren empfehlen daher, beim Cluster- und anderen trigeminoautonomen Kopfschmerzen generell eine neurologische Bilddiagnostik durchzuführen. Dabei gilt es, vor allem ein Hypophysenadenom auszuschließen (LEVY et al. 2005).

3.6 Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind vom Clusterkopfschmerz prinzipiell alle primären und sekundären Kopfschmerz- und fazialen Schmerzsyndrome wie Migräne, Kopfschmerz von Spannungstyp, anhaltender idiopathischer Gesichtsschmerz, Trigeminusneuralgie, zervikogener, otogener oder ophthalmologischer Kopfschmerz und natürlich alle anderen trigeminoautonomen Cephalgien abzugrenzen (EVERS et al. 2006, LAGRÈZE et al. 2004). Letztere teilen sich zwei Merkmale, nämlich die schweren, kurzzeitigen, unilateralen Kopfschmerzattacken sowie die typischen autonomen Begleitsymptome. Die in ihrem Charakter dem Clusterkopfschmerz stark ähnelnde chronisch paroxysmale Hemikranie unterscheidet sich von diesem mit bis zu 30 Attacken pro 24 Stunden, durch die höhere Anfallsfrequenz und mit einer Dauer von 5 – 30 Minuten durch einen deutlich kürzeren Verlauf des jeweiligen Anfalles (\Rightarrow Tab. 3.1). Außerdem ist das Ansprechen auf Indometacin der chronisch paroxysmalen Hemikranie geradezu pathognomonisch für diese Erkrankung, von der außerdem vor allem junge Frauen betroffen sind. Wichtige Differentialdiagnose sind z. B. auch die Subarachnoidal- bzw. andere Blutungen sowie die bakterielle Meningitis, die sich aber nicht in rezidivierend auftretenden Attacken manifestieren.

3.6.1 Trigeminoautonome und diesen ähnlichen Kopfschmerzsyndrome

Von einigen Patienten wird berichtet, dass v.a. gegen Ende einer Clusterepisode trigeminoautonome Symptome auftreten, ohne dass Kopfschmerzen dabei verspürt werden, diese Attacken werden von den Patienten als „kalte Attacken“ bezeichnet (HAANE et al. 2010, LEONE et al. 2002). Eine der Theorien für dieses Phänomen lautet, dass der *Nucleus salivatorius superior* über einen Schrittmacher im Hypothalamus getriggert wird, ohne dass eine nozizeptive Aktivierung erfolgt (ASHKENAZI u. SILBERSTEIN 2004). Auch unterschiedliche Reizschwellen der Treminus- und

parasympathischen Bahnen, die die verschiedenen Kombinationen von Schmerz und autonomen Begleitsyndromen erklärt, werden diskutiert (LEONE u. BUSSONE 2009).

SUNCT. Es handelt es sich um das Akronym für *short-lasting unilateral neuralgiforme headache attacks with conjunctival injection and tearing*, hinter dem sich ein sehr seltenes Kopfschmerzsyndrom verbirgt, das durch streng einseitige, schwere Attacken charakterisiert ist, die sich auf das Innervationsgebiet des ersten Trigeminusastes, den sensiblen *Nervus ophthalmicus*, konzentrieren (CITTADINI et al. 2009). Männer erkranken häufiger als Frauen. Die Anfälle laufen mit einer Dauer von 5–240 Sekunden stets viel kürzer ab als bei Clusteranfällen und treten 3 bis 200 Mal pro Tag in Begleitung von konjunktivalen Injektionen und Lakrimation auf (Goadsby et al. 2010).

Paroxysmale Hemikranie. Fast pathognomonisch für die paroxysmale Hemikranie ist das zuverlässige und vollständige Ansprechen der Erkrankung auf Indometacin. Die Tagesdosis kann bis zu 200 mg betragen. Die Kopfschmerzanfälle dauern im Mittel 15 Minuten und können 1–40 Mal am Tag auftreten.

Hemicrania continua. Auch die *hemicrania continua*, bei der es sich nicht um einen trigeminoautonomen Kopfschmerz sondern eine diesem ähnliche Erkrankung handelt, spricht auf Indometacin an. Bei der Hemicrania continua besteht ein einseitiger Dauerkopfschmerz auf den Phasen stärkerer Schmerzen mit autonomen Begleitsymptomen aufgelagert sind.

Trigeminusneuralgie. Letztlich muss auch noch die Trigeminusneuralgie vom Clusterkopfschmerz abgegrenzt werden, deren Schmerzattacken äußerst kurz, meist nur Sekunden andauern.

Cluster-Migräne. Es gibt Patienten, die Merkmale beider Kopfschmerzformen – Migräne und Clusterkopfschmerz – aufweisen, ohne dass diese vollkommen in Einklang mit der internationalen Klassifikation zu bringen sind, und ohne dass eindeutige klinische Symptome existieren, die die zeitgleiche Diagnose beider Krankheiten rechtfertigt (APPLEBEE u. SHAPIRO 2007). Solche Fälle werden als Cluster-Migräne bezeichnet.

3.7 Beeinträchtigungen durch Kopfschmerzen

Kopfschmerzsyndrome belasten die Betroffenen schwer, sie gehören nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation zu den zehn Erkrankungen, die weltweit zu den stärksten funktionellen Einschränkungen führen (LEONARDI et al. 2005).

3.7.1 Beeinträchtigung der Lebensführung

Der Clusterkopfschmerz verändert das Leben der Patienten gravierend. Sie erfahren Einschränkungen im Beruf und im täglichen Leben, die Teilnahme an familiären und sozialen Aktivitäten geht zurück, die Lebensführung ändert sich. JENSEN et al. (2007) befragten 85 Clusterkopfschmerzpatienten nach den individuellen Auswirkungen ihrer Erkrankungen. Während der Clusterperioden fühlten sich 78% der Patienten im täglichen Leben eingeschränkt. Über eine eingeschränkte Fähigkeit an sozialen Aktivitäten teilzunehmen klagten 25%, während sich 82% in einer mehr oder minder starken Form in ihrer beruflichen Leistungsfähigkeit eingeschränkt sahen. Unter diesen befanden sich immerhin 38%, die davon ausgingen, dass ihr Leistungsvermögen auf 40% oder darunter zurückgegangen sei. Ein Drittel der Patienten war der Ansicht, dass der Clusterkopfschmerz ihrer beruflichen Karriere geschadet habe, 16% verloren innerhalb der letzten 10 Jahre krankheitsbedingt ihren Arbeitsplatz, 8% gingen in den vorzeitigen Ruhestand. Von den noch berufstätigen 54 Clusterpatienten waren 29% innerhalb des letzten Jahres arbeitsunfähig, sie fehlten durchschnittlich 9 Tage an ihrem Arbeitsplatz.

Das psychische Wohlbefinden der Patienten wird durch die Erkrankung insbesondere beim chronischen Erkrankungsverlauf erheblich beeinträchtigt. In einer Studie von JÜRGENS et al. (2011) wiesen 56% der Patienten depressive Symptome auf, bei 33% fanden sich Anzeichen für eine Agoraphobie und 25% gaben suizidale Gedanken in der Vergangenheit an.

Häufig lässt sich feststellen, dass der Clusterkopfschmerz die Betroffenen physisch und psychisch stärker belastet als z. B. Migränepatienten. Das gilt in ganz besonderem Maße für chronische und auch für die aktive Phase der episodischen Erkrankungsform (GAUL et al. 2011a, JÜRGENS et al. 2011).

3.7.2 Ökonomische Überlegungen

Kopfschmerzen verursachen in Europa jährlich 43,5 Milliarden Euro an Kosten, wobei mit 79% der Hauptanteil davon zu Lasten der indirekten Krankheitskosten geht (OLESON et al. 2011). In Deutschland belaufen sich allein für die Migräne die direkten Krankheitskosten auf schätzungsweise 450 Millionen Euro pro Jahr. Diese werden mit 3,5 Milliarden Euro von den indirekten Krankheitskosten, die durch Arbeitsunfähigkeit oder eine reduzierte Produktivität anfallen, weit übertroffen (EVERS 2001).

Es liegen nur wenige Daten zu den direkten und indirekten Kosten vor, die durch die Clusterkopfschmerz Erkrankung verursacht werden. GAUL et al. (2011a) verfolgten in einer retrospektiven Studie, für die sie einen Zeitraum von 6 Monaten wählten, den Kostenaufwand von 179 Patienten, von denen 107 an der episodischen und 72 an der chronischen Form des Clusterkopfschmerzes erkrankt waren. Anfallskupierende Medikamente wurden *in toto* von 132 Patienten eingenommen, was einem Prozentsatz von 73,7% entsprach. Dabei handelte es sich um je 66 der 107 an episodischem bzw. der 72 an der chronischen Erkrankungsform leidenden Patienten. Das bedeutet, dass mit 91,7% signifikant mehr chronische Clusterkopfschmerzpatienten anfallskupierender Mittel bedurften als die an der episodischen Form erkrankten Patienten, bei denen der Prozentsatz bei 61,7% lag. Prophylaktische Mittel nahmen 124, d.h. 69,3% aller Patienten, ein. Auch hier lag der Medikamentenkonsum der chronisch Erkrankten mit 63 von 72 Patienten, d.h. 87%, deutlich höher als bei den episodischen Clusterkopfschmerzpatienten, hier nahmen 61 der 102 Patienten, das entspricht 57%, präventive Mittel zu sich. Im Durchschnitt betrugen die direkten und indirekten Kosten zusammen pro Patient 5.963 Euro in den 6 Monatszeiträumen. Mit durchschnittlich 10.985 Euro lagen bei chronischer Erkrankung die Gesamtkosten pro Patient deutlich höher als bei den episodischen Clusterkopfschmerzpatienten, für die pro Kopf 2.583 Euro aufgebracht werden mussten.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem im *Head Impact Test* (HIT-6) gemessenen Ausmaß der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen, der Anzahl der Anfälle und eine signifikante Korrelation zwischen den in dem untersuchten Zeitraum von 6 Monaten erlittenen Clusteranfällen und den direkten Kosten.

4 Therapie

Die Therapie des Clusterkopfschmerzes erfolgt weitestgehend medikamentös. Verhaltensmodifikation kann bei einigen Patienten eine gewisse Rolle spielen, invasive Maßnahmen bleiben therapierefraktären Patienten vorbehalten (FRANCIS et al. 2010). Prinzipiell muss bei der Therapie des Clusterkopfschmerzes die Behandlung akuter Attacken von der Dauertherapie unterschieden werden, die das Ziel verfolgt, im Sinne einer Prävention die Häufigkeit und Schwere der Anfälle zu reduzieren.

4.1 Behandlung des akuten Clusterkopfschmerzanfalls

Das plötzliche, unerwartete Einsetzen des Clusteranfalles sowie die Tatsache, dass der Kopfschmerz binnen kurzer Zeit ein unerträgliches Maximum erreicht, erfordern eine sofortige Therapie. Es wird ein positiver Effekt innerhalb von 10 – 15 Minuten nach Applikation des Medikamentes gefordert (EKBOM 1991). In den Studien zur Akuttherapie basiert die Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie zuallererst auf der Reduktion des Schmerzes auf ein mildes, erträgliches Niveau bzw. auf die Beseitigung innerhalb von 15 Minuten.

4.1.1 Sauerstoff

Die Inhalation von 100%igem Sauerstoff hat sich als ein Standard der Akuttherapie von Clusterattacken etabliert (GEERLINGS et al. 2011, HORTON 1956). Wenn die Anwendung sofort bei Einsetzen des Anfalles in die Wege geleitet wird, kann die Zufuhr von 8–10 Litern Sauerstoff pro Minute über einen Zeitraum von 15–20 Minuten bei 75–82% der Betroffenen den Anfall kupieren und somit die Schmerzen deutlich lindern (KUDROW 1981). Sauerstoff erwies sich in einer Doppelblindstudie als sehr effektiv und der Inhalation von komprimierter Luft als signifikant überlegen (FOGAN 1985). In einer weiteren, kontrollierten randomisierten Studie konnte mit der Inhalation von 100%igem Sauerstoff sogar in 71–85% der Fälle der Anfall erfolgreich kupiert werden, bei der Placebogruppe, die Raumluft inhalierte, gelang dies nur bei 14–26% der Patienten (COHEN et al. 2009).

In bis zu 25% der Fälle kam es sehr bald nach der Sauerstofftherapie im Sinne eines Reboundeffektes zu einem erneuten Clusteranfall, so dass man von “rebound headache“ sprach, ohne dieses Phänomen erklären zu können (KUDROW 1981). Vermutlich aufgrund der technischen Verbesserungen bei der Applikation des Sauerstoffes konnte die Rate des Reboundeffektes gesenkt werden (GEERLINGS et al. 2011).

4.1.2 Triptane

Triptane sind medikamentöse Wirkstoffe, die in der Akutbehandlung der Migräne und des Clusterkopfschmerzes eingesetzt werden. Der Wirkmechanismus der Substanz beruht auf einer selektiven Stimulierung von Serotoninrezeptoren der Subtypen 5-HT_{1B/1D/1F} (HUMPHREY et al. 1993). Die Triptane und die Ergotamine sind keine Schmerzmittel, sie unterscheiden sich von den Analgetika dadurch, dass sie spezifisch bei Migräne und Clusterkopfschmerz wirksam sind (MAY 2006). Für die Wirksamkeit der Triptane werden drei Mechanismen diskutiert, die mit einer Aktivierung dieser Serotoninrezeptoren assoziiert werden:

- Verengung der bei einem Migräneanfall erweiterten zerebralen Blutgefäße und Gefäße der Dura
- Hemmung der Ausschüttung entzündlicher Peptide wie z.B. dem CGRP
- Hemmung der zentralen Transmission von Schmerzreizen im Nucleus caudalis des Nervus trigeminus und im Thalamus

Darüber hinaus zeigen die meisten Triptane eine agonistische Wirksamkeit an 5-HT_{1F}-Rezeptoren. Eine Aktivierung dieser Rezeptoren führt ebenfalls zu einer Hemmung der Freisetzung entzündlicher Peptide, nicht aber zu einer Verengung zerebraler Blutgefäße. Da die Substanzen sehr schnell im Körper abgebaut werden, ist die Gefahr einer Überdosierung oder Akkumulation deutlich geringer als bei den Ergotaminen, auch wenn bei häufiger Einnahme von Triptanen ein Dauerkopfschmerz induziert werden kann.

4.1.3 Sumatriptan

Sumatriptan wurde zur Akuttherapie der Migräne entwickelt und erhielt im Jahre 1992 die Zulassung durch die FDA in den USA. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie

ließ sich mit einer Dosis von 6 mg des subkutan applizierten Serotoninagonisten Sumatriptan bei ungefähr 74% der Patienten mit Clusterkopfschmerz innerhalb von 5–20 Minuten Beschwerdefreiheit erzielen, in der Placebogruppe gelang dies nur bei 26% der Patienten (EKBOM und The Sumatriptan Cluster Headache Study Group 1991). Die intranasale Applikation von Sumatriptan scheint weniger effektiv zu sein als die subkutane Anwendung. In einer offenen, randomisierten Studie konnte mit subkutan injiziertem Sumatriptan bei 49 von 52 Patienten nach durchschnittlich 10 Minuten Schmerzfreiheit erzielt werden, bei den drei verbliebenen gelang nach 15 Minuten eine Schmerzreduktion von 86,7%. Mit der zur Verfügung stehenden Höchstdosis (20 mg pro Anwendung) wurde mit Sumatriptan-Nasenspray lediglich in 7 von 52 Fällen nach durchschnittlich 13 Minuten Schmerzfreiheit erreicht. Bei weiteren 18 Anwendungsbehandlungen ließen sich die Schmerzen nach 15 Minuten um 42,2% reduzieren, während in den übrigen 27 Fällen das nasale Sumatriptan keine schmerzlindernde Wirkung entfaltete (HARDEBO u. DAHLÖF 1998).

Die subkutane Applikation von Sumatriptan kann der Patient selbst sehr rasch mit Hilfe eines Injektors vornehmen. Im klinischen Gebrauch ist Sumatriptan – 6 mg subkutan – nach wie vor neben Zolmitriptan Nasenspray das Mittel der 1. Wahl zur Therapie akuter Clusteranfälle. Dies erklärt sich mit der schnellen Bioverfügbarkeit bei parenteraler Zufuhr des Medikamentes. Die Kürze der Anfälle schließt eine orale Applikation von Sumatriptan wegen der Latenz, mit der das Mittel wirkt, aus (BAHRA et al. 2002). Sumatriptan eignet sich weder dazu, sich ankündigenden Anfällen zu begegnen, noch wirkt es generell im Sinne einer Prophylaxe von Clusteranfällen (HALKER et al. 2010).

4.1.4 Zolmitriptan

Mit Zolmitriptan-Nasenspray werden deutlich bessere Resultate erzielt als mit Sumatriptan-Aerosolen. So konnte in einer randomisierten Doppelblindstudie beim episodischen Clusterkopfschmerz mit einer Dosis von 10 mg Zolmitriptan-Aerosol innerhalb von 30 Minuten bei 80% der Patienten Beschwerdefreiheit erzielt werden, mit 5 mg Zolmitriptan gelang dies immerhin noch bei 47% der Patienten. Bei chronischem Clusterkopfschmerz fiel die Bilanz mit 62% Schmerzfreiheit bei 10 mg und 40% bei 5 mg etwas schlechter aus (CITTADINI et al. 2006). Nach Applikation von 20 mg Sumatriptan-Aerosol reagierten 58% der Patienten positiv auf die Therapie, die Hälfte war nach 30

Minuten sogar schmerzfrei (SCHUH-HOFER et al. 2002). Zolmitran erwies sich als erstes Triptan auch bei oraler Verabreichung als ein effektives Mittel, ohne jedoch an die Erfolgsraten von Sauerstoff oder Sumatriptan s.c. heranzureichen (BAHRA et al. 2000).

Kontraindikationen des Triptaneinsatzes: Nach einem Herzinfarkt oder Schlaganfall, bei allen sonstigen kardiovaskulären und zerebellären Erkrankungen, peripheren Durchblutungsstörungen sowie bei schwerer oder unkontrollierter arterieller Hypertonie sind die Triptane ebenso kontraindiziert, wie bei Leber- oder Niereninsuffizienz. Triptane sollen nach der Fachinformation nicht bei Patienten appliziert werden, die jünger als 12 und älter als 65 Jahre sind, da für diese Altersgruppe noch keine ausreichenden Erfahrungen und wissenschaftliche Untersuchungen vorliegen. Ferner sollen Triptane nicht gleichzeitig mit Ergotaminen und Methysergid eingesetzt werden.

4.1.5 Lidocain

Der Erfolg der topischen Anwendung von Lidocain während eines Clusteranfalles wird unterschiedlich bewertet. Die Instillation von 1 ml einer 4%igen Lidocainlösung erfolgt bei 45° rekliniertem und etwa 30–40° zur betroffenen Seite gedrehtem Kopf in das ipsilaterale Nasenloch und soll bei 25–30% der Patienten innerhalb von wenigen Minuten den Schmerzanfall kupieren (MARKLEY 2003, ROBBINS 1995). Die Wirkung beruht vermutlich auf einer Blockade des *Ganglion sphenoidale*. Auch mit einer 10%igen Kokainlösung konnten die Clusteranfälle kupiert werden (COSTA et al. 2000). Unklar ist, ob der Erfolg auf der anästhesierenden oder auf der euphorisierenden Komponente des Kokains beruht. Auch wenn die Wirkung des Lokalanästhetikums eher unsicher erscheint, so wird dennoch seine probatorische Anwendung empfohlen (MAY et al. 2005).

4.2 Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes

Mit Hilfe einer zufriedenstellenden Prophylaxe kann es gelingen, die Häufigkeit von Clusterattacken und den Gebrauch von Triptan oder anderen Medikamenten zu senken. Die Wahl der entsprechenden Medikamente richtet sich nach den individuellen therapeutischen Erfahrungen, den Kontraindikationen sowie den Begleiterkrankungen des Patienten. Unter Umständen ist es erforderlich, mehrere Prophylaktika zu kombinieren.

4.2.1 Verapamil

Der Calciumantagonist Verapamil erweitert die Blutgefäße und verzögert im AV-Knoten die Erregungsleitung. Das Mittel wird als Antiarrhythmikum eingesetzt. Zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes ist es das Medikament der 1. Wahl (GAUL et al. 2011b, MATHARU et al. 2003). Wegen der Wirkung auf die kardiale Erregungsleitung müssen vor und auch während der Therapie elektrokardiographische Untersuchungen durchgeführt werden.

Uneinigkeit besteht darin, in welchem Tempo die individuell erforderliche Tagesdosis erreicht werden sollte, die zwischen 240 und maximal 720 mg liegen kann (DODICK 2000). Diese richtet sich dabei nach der jeweils zu beobachtenden Wirkung sowie nach der Verträglichkeit. In der Regel liegt die Dosierung zu Beginn der Behandlung bei einer 3- bis 4-maligen Gabe von 80 mg Verapamil pro Tag. Die Aufdosierung erfolgt alle 3–4 Tage, bevor in 80-mg-Schritten erneut eine Dosiserhöhung erfolgt (HALKER et al. 2010). Wenn eine Tagesdosis von 480 mg erreicht wird, sollte eine weitere schrittweise Aufdosierung erst nach elektrokardiographischen Kontrollen und ggf. einer echokardiographischen Untersuchung erfolgen. Die Wirkung von Verapamil stellt sich innerhalb der ersten oder zweiten Behandlungswoche ein und hat sich, wie sich in entsprechenden kontrollierten Doppelblindstudien gezeigt hat, Lithium gegenüber als überlegen erwiesen (BUSSONE et al. 1990, LEONE et al. 2000).

Verapamil gilt als gut verträglich. Als die häufigste unerwünschte Nebenwirkung wird eine Obstipation angegeben, aber auch Schwindel, Übelkeit, Abgeschlagenheit, eine arterielle Hypotonie oder Bradykardie können auftreten (DODICK 2000). Verapamil darf nicht bei Schockzuständen, akutem Herzinfarkt mit Bradykardie, Hypotonie, Linksherzinsuffizienz, AV-Block II° oder Herzinsuffizienz im Rahmen eines WPW-Syndroms verabreicht werden.

4.2.2 Lithium

Lithium gilt nach wie vor als ein effektives Mittel zur Prävention von Clusteranfällen. Bereits im Jahre 1981 fanden sich laut einer umfassenden Literaturrecherche in bis zu 78% der Fälle exzellente und gute Resultate (EKBOM 1981). In der Studie von Bussone et al. (1990) konnten mit Lithium nahezu genauso gute Ergebnisse erzielt werden wie mit

Verapamil. Auch bei chronischem Clusterkopfschmerz scheint ein über Jahre währender, dauerhaft positiver Effekt von Lithium zu bestehen, außerdem wurde beobachtet, dass die chronische in eine episodische Verlaufsform übergehen kann (EKBOM 1981). Die vorliegende Datenlage spricht dafür, dass der prophylaktische Effekt von Lithium bei Patienten mit chronischem stärker ist als bei solchen mit episodischem Clusterkopfschmerz (FRANCIS et al. 2010).

Das therapeutische Fenster von Lithium ist sehr eng, weshalb die Therapie durch einen erfahrenen Neurologen eingeleitet werden sollte. Zuvor empfiehlt sich eine Kontrolle der Nieren- und Schilddrüsenfunktion. Während der Behandlung sind regelmäßige Kontrollen des Serumspiegels erforderlich (LEONE et al. 2004). Der therapeutische Bereich von Lithium liegt zwischen 0,7 und 1 mmol/l. In den ersten drei Tagen beträgt die tägliche Lithiumdosis 400 mg, ab dem vierten Tag wird die Dosierung auf 2 Tabletten à 400 mg erhöht (GÖBEL 2004).

Bei zu hohem Lithiumspiegel können Nebenwirkungen auftreten wie Tremor, Rigor, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hyperparathyreoidismus, Polyurie, abnormer Durst, Herzrhythmusstörungen und Leukozytose (LEONE et al. 2000).

4.2.3 Kortikosteroide

Zumeist erfolgt die Gabe von Kortikosteroiden als additive Therapie, um die protrahiert eintretende Wirkung von Verapamil zu überbrücken. Vor allen kann kurzfristig mit einem Kortisonpräparat solchen Patienten geholfen werden, die mehrere Clusteranfälle am Tag erleiden (BAHRA et al. 2002). Eine langfristige Medikation verbietet sich wegen der Nebenwirkungen. Eine der gefürchtetsten Komplikationen ist die aseptische Osteonekrose. Bereits nach 30-tägiger Kortisongabe, unter Umständen auch früher, können Hüftkopfnekrosen auftreten, die eine chirurgische Intervention, in der Regel verbunden mit der Implantation einer Hüfttotalendoprothese, erforderlich machen (FISHER u. BICKEL 1971). Allerdings gibt es Patienten, die ausschließlich auf Kortisonpräparate positiv reagieren und erst unter diesem Wirkstoff Schmerzfreiheit erlangen und ihn als Dauermedikament einnehmen müssen (DODICK u. CAPOBIANCO 2001). Es wird eine positive Wirkung bei etwa 70–80% der Patienten erwartet, kontrollierte Studien zum Einsatz von Kortikosteroiden beim Clusterkopfschmerz existieren bislang nicht. In der Initialphase ist für einen Zeitraum von etwa 5 Tagen eine Dosierung von mindestens 60–

100 mg Prednison pro Tag erforderlich. Danach empfiehlt sich eine Dosisreduktion von je 10 mg alle 3 bis 4 Tage, bis eine Erhaltungsdosis von 10–20 mg erreicht ist. Ein Unterschreiten dieser Dosis kann zu erneuten Clusterattacken führen, was zu einer Dosiserhöhung zwingen kann (MAY et al. 2005). Bahra et al. (2002) empfehlen, Prednisolon nicht länger als 3 Wochen ohne Unterbrechung zu verabreichen.

Kortisonpräparate eignen sich nicht zur Langzeit- oder Dauertherapie. Sollte eine solche tatsächlich erforderlich sein, gilt es, die tägliche Dosis so gering wie möglich und so hoch wie nötig zu halten.

4.3.1 Okzipitale Leitungsblockade

Eine Leitungsblockade des *Nervus occipitalis* mit einer Mischung aus einem Lokalanästhetikum und einem Kortikoid, stellt ein wenig invasives und kaum mit Nebenwirkungen behaftetes Verfahren dar, das zu einer passageren Linderung der Beschwerden führen kann (GAUL et al. 2011b). In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie – hier wurde ein kurz- mit einem längerfristig wirkenden Kortison ohne Lokalanästhetikum verwendet – reichte eine einzige Injektion in den Bereich des ipsilateralen *Nervus occipitalis* aus, um bei 80% der Patienten für einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen Anfallsfreiheit zu erlangen (AMBROSINI et al. 2005).

4.2.4 Ergotamin

Das Mutterkornalkaloid Ergotamin wird seit mehr als 60 Jahren in der Behandlung des Clusterkopfschmerzes eingesetzt (KUNKLE et al. 1952). Es hat sich besonders dann als effektiv erwiesen, wenn es sehr früh zu Beginn eines Anfalles und in Form eines Aerosols verabreicht wird (EKBOM et al. 1983). In einer Doppelblindstudie hatte die intranasale Gabe von 1 mg Dihydroergotamine zwar keinen Einfluss auf die Frequenz der Clusteranfälle sowie auf die Dauer der Kopfschmerzen, konnte aber deren Intensität im Vergleich zu einem Placebopräparat signifikant reduzieren (ANDERSSON u. JESPERSEN 1986). In einer offenen retrospektiven Studie ließen sich mit der intravenösen Applikation von 1 mg Dihydroergotamin über einen Zeitraum von drei Tagen Clusterattacken erfolgreich stoppen (MAGNOUX u. ZLOTNIK 2004). Therapierefraktäre Clusterpatienten berichten in 76% der Fälle über einen guten bzw. sehr guten Nutzen nach

unter stationären Bedingungen intravenös verabreichtem Dihydroergotamin (NAGY et al. 2011).

Die intravenöse Gabe von Dihydroergotamin sorgt innerhalb von 15 Minuten für eine rasche und effektive Besserung des Clusterkopfschmerzes, subkutan oder intramuskulär tritt dieser Effekt wegen der verlangsamten Bioverfügbarkeit deutlich verzögert auf. Aufgrund der überraschend auftretenden Clusteranfälle und des binnen kurzer Zeit erreichten Maximum an Schmerzen fehlt natürlich die Zeit, einen Arzt für die intravenöse Verabreichung von Dihydroergotamin aufzusuchen, so dass aus Sicht des Patienten Sumatriptan die besser Alternative darstellt.

Nebenwirkungen von Ergotaminen: Die Einnahme von Ergotamin kann zu Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Durchblutungsstörungen führen. Selten wurden gravierende Nebenwirkungen wie kardiale Schmerzen, pektanginöse Beschwerden hin bis zum Herzinfarkt beobachtet. Auch werden abdominelle Krämpfe sowie Hypästhesien in den unteren Extremitäten beschrieben. Aufgrund der potentiell schweren Nebenwirkungen wird Ergotamin nicht mehr bei der Migräne eingesetzt. Über einen kurzen Zeitraum von 5 bis 10 Tagen wird es noch beim Clusterkopfschmerz verabreicht, um die Zeit zu überbrücken, bis dort prophylaktische Maßnahmen greifen.

Die Kontraindikationen beider Substanzen – Triptane und Ergotamin – bei koronaren Herzerkrankungen, Herzinfarkt, M. Raynaud, transitorischer ischämischer Attacke, Schlaganfall, arterieller Verschlusskrankheit der Beine und ein nicht oder schlecht eingestellter arterieller Hypertonus – ergeben sich aus deren gefäßverengender Wirkung. Dabei ist zu bedenken, dass dieser Effekt bei Ergotamin deutlich ausgeprägter ist als bei den Triptanen. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist die Verwendung von Ergotamin kontraindiziert. Während der Schwangerschaft und Stillzeit dürfen Ergotamine ebenfalls nicht verabreicht werden. Innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme von Sumatriptan dürfen keine Ergotamine appliziert werden.

4.2.5 Topiramate

Topiramate ist in Deutschland sowohl als Antikonvulsivum als auch zur Prävention von Migräneanfällen zugelassen. Nach den Empfehlungen der *DMGK* kann dieses Mittel auch zur Prophylaxe von Clusterattacken eingesetzt werden, zumal ein gewisser positiver Effekt

in offenen Studien sich bestätigt zu haben scheint (LEONE et al. 2003, HUANG et al. 2010). Die Empfehlungen zur adäquaten Dosierung variieren erheblich und liegen zwischen 100 und 150 mg pro Tag (GAUL et al. 2011b) bzw. zwischen 100–400 mg pro Tag (HUANG et al. 2010).

4.3 Invasive Therapieverfahren

Aufgrund ihres invasiven Charakters mit den entsprechenden Risiken und Nebeneffekten sowie aufgrund der zurzeit eher unbefriedigenden Evidenzlage bleiben invasive Therapiemaßnahmen, bis auf das Weitere, den ausgewählten therapierefraktären Fällen vorbehalten.

4.3.2 Okzipitale Neurostimulation

Die ein- oder beidseitige elektrische Stimulation des *Nervus occipitalis major* hat zur Zeit noch einen eher experimentellen Charakter und wird bei Patienten durchgeführt, die sich gegenüber der medikamentösen Behandlung als therapierefraktär erwiesen haben (STRAND et al. 2011). Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht bekannt, es wird ein direkter Effekt der Stimulation am Hinterhorn im Sinne eines Gate-Control-Mechanismus diskutiert (MÜLLER et al. 2010).

Es wird über technische Probleme berichtet, die einen Revisionseingriff erforderlich machen. Entweder bestand ein Gerätedefekt oder die Batterie war leer. Außerdem kam es, bedingt durch die Bewegungen des Kopfes zu Dislokationen der Elektroden oder zu Kabelbrüchen. Ansonsten können die üblichen operations-immanenten Komplikation, z.B. eine Blutung oder ein Infekt, auftreten.

4.3.3 Hypothalamische Stimulation

Die tiefe Hirnstimulation ist ein etabliertes stereotaktisches Operationsverfahren, das vor allem beim Morbus Parkinson, und zur Therapie von Dystonien erfolgreich zur Anwendung kommt. Zu Beginn dieses Jahrtausends wurden erste Eingriffe zur Behandlung therapeutisch nicht zu beeinflussender Verläufe des Clusterkopfschmerzes vorgenommen (LEONE et al. 2001).

Operiert werden ausschließlich Patienten, die auf keine medikamentöse Behandlung ansprechen. Der Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation ist nicht geklärt (LEONE et al. 2010).

In der Literatur wird ein Todesfall infolge einer massiven intrazerebralen Hämorrhagie nach tiefer Hirnstimulation beschrieben (SCHOENEN et al. 2005). Ferner wurden postoperative Krampfanfälle beobachtet. Die meisten unerwünschten Nebeneffekte sind Folge der kontinuierlichen Impulsgebung. Sie treten entweder passager auf oder lassen sich durch Modifikation der Stimulationsparameter beheben. Dabei handelt es sich um Störungen wie Parästhesien, muskuläre Hypertonie, Dysarthrie, Diplopie oder Veränderungen kognitiver oder emotionaler Natur.

5 Methysergid

Methysergid war das erste Medikament, das effektiv zur Prophylaxe der verschiedenen Migränetypen, zu denen man früher auch noch den Clusterkopfschmerz rechnete, klinische Anwendung fand (SICUTERI 1959, HARRIS 1961). Die Entwicklung der Substanz basierte auf der Vorstellung, dass die Migräne auf einer erhöhten 5-Hydroxytryptaminausschüttung beruht und Methysergid eine antagonistische Wirkung an den 5HT_{2B}- und 5HT_{2C}-Rezeptoren entfaltet (SILBERSTEIN 1998). Nachdem um 1965 bekannt wurde, dass der Wirkstoff selten retroperitoneale, pulmonale und auch kardiale Fibrosen verursachen kann, nahm der Verbrauch von Methysergid kontinuierlich ab. Allerdings führte eine belgische Autorengruppe im Jahre 2009 bei ihren 85 Clusterkopfschmerzpatienten immerhin noch in 31% der Fälle eine Prophylaxe mit Methysergid durch, nur Verapamil mit 82% und Lithium mit 35% wurden häufiger verwendet (van ALBOM et al. 2009).

Heute bleibt das Medikament einer kleinen Zahl von Patienten mit schwer zu erzielender Prophylaxe vor allem von Clusterattacken als Reservemittel bzw. als Mittel der 2. Wahl vorbehalten (KOEHLER u. TFELT-HANSEN 2008). In Deutschland ist Methysergid nicht mehr zugelassen und daher nur noch über internationale Apotheken zu erhalten, auch in den USA ist das Mittel nicht mehr länger verfügbar.

5.1 Entwicklung und Einsatz von Methysergid

Unter der Vorstellung, dass es sich bei der Migräne und auch beim Clusterkopfschmerz um eine durch vasodilatatorische Effekte hervorgerufene Symptomatik handelt und aufgrund der chemischen Verwandtschaft dieser beiden Stoffe mit Ergotamin, das sich bereits in der Akuttherapie der Migräne bewährt hatte, wurden in den späten 1950er Jahren erste therapeutische Versuche mit LSD²⁵ und Methysergid unternommen. Vom LSD²⁵ nahm man wegen seiner psychotropen Wirkung sehr bald Abstand, zumal Methysergid im Vergleich zum LSD einen deutlich stärkeren inhibitorischen Effekt auf die 5-HT-Rezeptoren ausübte (FANCHAMPS et al. 1960). Im Jahre 1959 wurde Methysergid von SICUTERI erstmalig zur Therapie bzw. Prophylaxe der verschiedenen Migräneformen eingesetzt. Sowohl in Europa als auch in den USA, wurde in den folgenden Jahren die Substanz unter den Handelsnamen Deseril® bzw. Sandert® (Firma Sandoz) mit Erfolg zur Prävention des vaskulären Kopfschmerzes eingesetzt (FRIEDMAN 1960, GRAHAM 1964, HEYCK 1960, SILBERSTEIN 1998). Bereits im Jahre 1965 bemerkten PEDERSEN und MØLLER im Hinblick auf das Design der damals vorliegenden Studien, dass die guten Behandlungsergebnisse mit Methysergid zum großen Teil auf der subjektiven Einschätzung der Untersucher basierten. Sie selbst führten dann die erste placebokontrollierte Doppelblindstudie bei Migränepatienten durch – Clusterpatienten waren nicht dabei.

Methysergid führte in 20 bis zu 45% der Fälle zu meist leichten, aber auch zu gravierenden Nebenwirkungen (\Rightarrow 5.3 u. 5.4). Persistierten diese oder fielen sie ernst aus, musste man das Medikament absetzen (LANCE et al. 1965). Methysergid verlor im weiteren Verlauf kontinuierlich an Bedeutung. In der Therapie des episodischen Clusterkopfschmerzes wurde es wegen der intermittierenden Gabe weiterhin eingesetzt. Die Behandlungsdauer wurde auf maximal 6 Monate limitiert. Die erneute Prophylaxe mit Methysergid durfte erst nach einer einmonatigen Abstinenz wieder aufgenommen werden (GÖBEL 2004). Letztlich wurde das Mittel 2005 vom Markt genommen, da die Firma Novartis keinen Antrag auf Nachzulassung stellte.

5.2 Pharmakologische Aspekte

Der genaue Wirkungsmechanismus von Methysergid ist nach wie vor nicht bekannt. Die Substanz wurde durch das Hinzufügen einer Methyl- und einer Butanolamidsäuregruppe synthetisch aus Lysergsäurediäthylamid (LSD) hergestellt (Abb. 5.1). LSD ist seinerseits ein chemisches Derivat der Lysergsäure, einem natürlichen Alkaloid des v.a. im Roggen zu findenden, parasitären Mutterkornpilzes – *claviceps purpurea* – (PASSIE et al. 2008). LSD wurde im Jahre 1938 von dem Schweizer Pharmakologen Albert Hofmann auf der Suche nach einem den Kreislauf anregenden Mittel synthetisiert. Im Tierversuch bestätigte sich jedoch die von der Substanz erhoffte kreislaufstimulierende Wirkung nicht. Im Jahre 1943 entdeckte Hofmann im Selbstversuch die psychotrope Wirkung seiner Erfindung.

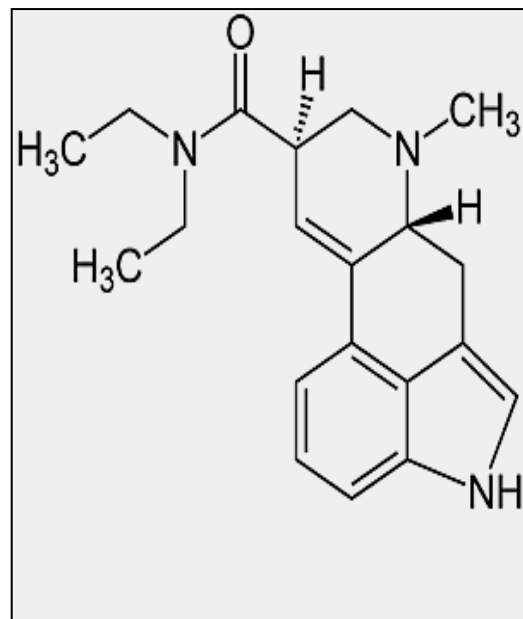
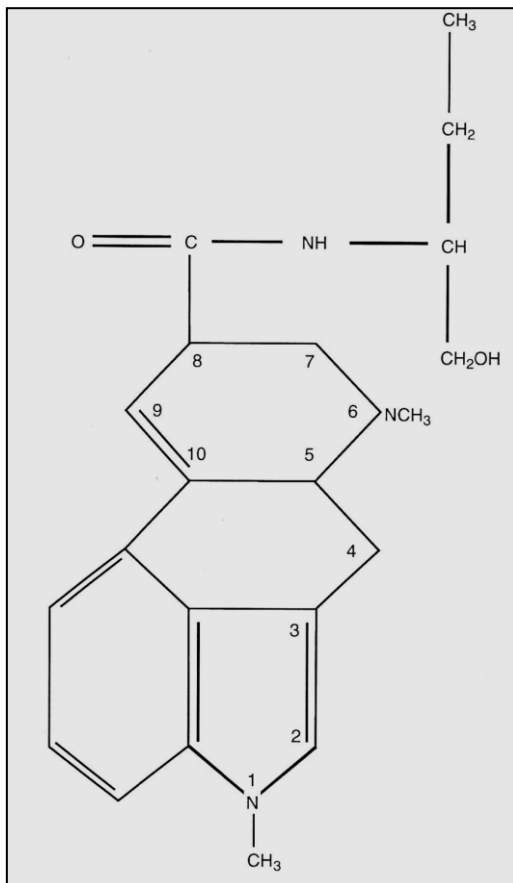


Abb. 5.1 Chemische Formel von Methysergid (aus KOEHLER u. TFELT-HANSEN 2008)

Abb. 5.2 Chemische Formel von LSD

Nach weiteren therapeutischen Überlegungen wurde LSD unter dem Handelsnamen Delysid® in der Psychiatrie eingesetzt. Das Medikament wurde vor allem zur Therapie von Neurosen, Phobien und anderen reaktiven Krankheitsbildern sowie in der analytischen Psychotherapie „zur Förderung seelischer Entspannung durch Freisetzung verdrängten Materials“, wie in der Fachinformation von Delysid® zu lesen war, verabreicht. Heute weiß man, dass diese serotonerge Substanz ein starkes Halluzinogen ist. Die Substanz ist heute in vielen Ländern verboten, auch in der Schweiz und den USA. In Deutschland wird es nach dem Betäubungsmittelgesetz als „nicht verkehrsfähig“ eingestuft. In der Forschung erlebt LSD zurzeit eine Art Renaissance. Zum einen wird nach neuen Behandlungsstrategien des Clusterkopfschmerzes geforscht (KARST et al. 2010), zum anderen arbeitet man an einer sinnvollen Medikation zur Begleitung von schwer kranken Menschen im Endstadium ihrer unheilbaren Erkrankung (GROF et al. 1973, PASSIE et al. 2008).

In den 1950er Jahren betrachtete man die Migräne und den Clusterkopfschmerz als die Prototypen vasodilatatorisch verursachter Kopfschmerzen. Man assoziierte diese vasomotorischen Aktivitäten zunächst mit allergischen Faktoren, die bei der Genese der Migräne eine wichtige Rolle spielen könnten. Man muss sich in Erinnerung rufen, dass der Clusterkopfschmerz damals unter anderem immer noch als Histaminephalgie bezeichnet wurde. Man schrieb die mutmaßliche Gefäßerweiterung einer erhöhten Serotoninausschüttung zu, da man während eines Migräneanfalles im Urin der Patienten eine erhöhte Ausscheidung von 5-Hydroxyindolylessigsäure, ein Metabolit des Serotonins, bestimmen konnte (SICUTERI et al. 1961). In Methysergid glaubte man den geeigneten Gegenspieler zum Serotonin gefunden zu haben, zumal erste klinische Resultate positiv waren.

Es wird vermutet, dass Methysergid ein Prodrug ist, das erst nach Metabolisierung zu Methylergometrin ihre eigentliche Wirkung entfaltet und dann noch eine zusätzliche dopaminerge Wirkung zeigt. Die systemische Verfügbarkeit von Methysergid beträgt nur 13%. Das Mittel unterliegt einem starken First-Pass-Effekt, auf Grund dessen die Substanz rasch zu Methylergometrin metabolisiert wird. Dessen Konzentration liegt – vor allem bei oraler Applikation – viel höher als die des Methysergid, erreicht zu einem späteren Zeitpunkt ihr Maximum und weist auch eine deutlich längere Halbwertszeit auf

(BREDBERG et al. 1986). Ob dies der Grund für die prophylaktische Funktion der Substanz ist, bleibt unklar.

Methysergid ist ein 5-HT-Rezeptorenantagonist und übertrifft als solcher die Wirkung von LSD um mehr als das Vierfache. Die Substanz wirkt antagonistisch auf 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren sowie synergistisch zum 5-HT_{1B/D}-Rezeptor (SILBERSTEIN 1998). Eine der Theorien für die Genese des Kopfschmerzes besteht darin, dass aus dem Endothel der Gefäße freigesetzte muskelrelaxierende Faktoren wie Stickstoffmonoxyd CGRP ausschütten, um auf diese Weise neben einer Vasodilatation in Arterien der *Pia mater* auch eine neurogene Entzündung hervorzurufen. Dieser Vorgang scheint durch eine selektive Blockade der 5-HT_{2B}- Rezeptoren zum Stillstand gebracht zu werden und die Wirkung vom Methysergid zu erklären (FOZARD 1995). Die Blockade der 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren führt auch zu einer erhöhten Freisetzung des Neuropeptid Y, das die neurogene Inflammation stoppt, wodurch vor allem die präventive Wirkung des Methysergid verständlich würde (DRYDEN et al. 1993). Neuropeptid Y stimuliert sehr stark den Appetit und reduziert den Energieverbrauch, womit die Gewichtszunahme von Patienten zu verstehen wäre, die Deseril® bzw. Sansert® eingenommen haben. Zum Teil, so wurde vermutet, könnte die therapeutische Wirkung von Methysergid aber auch an der selektiven Reduzierung des Blutflusses in der *Arteria carotis interna* durch Schließung der arteriovenösen Anastomosen liegen (SAXENA u. VERDOUW 1984). Diese Theorie wird bezweifelt, da die beschriebene Wirkung nur bei intravenöser Applikation von Methysergid eintrat, jedoch nicht bei oraler und subkutaner Gabe, wenn die Substanz direkt zu Methylergometrin metabolisiert wird. Diese Beobachtung erlaubt den Schluss, dass Methylergometrin keine gefäßverengende Wirkung auf die arteriovenösen Anastomosen ausübt, oder, anders ausgedrückt, dass ein vasokonstriktorischer Effekt von oral appliziertem Methysergid eher nicht für die Prophylaxe von Migräne oder Clusterkopfschmerzen verantwortlich ist (KÖHLER u. TFELT-HANSEN 2008).

Methysergid verfügt auch über eine agonistisch zum Serotonin wirkende Eigenschaft, indem es isoliert Blutgefäße kontrahiert (APPERLEY et al. 1980, FOZARD 1975). Nicht nur deshalb bleiben viele Fragen offen. Wie die anfallsprophylaktische Wirkung von Methysergid zu erklären ist, bleibt weiter unklar. Es ist sicher, dass diese Substanz ein sehr potenter 5-HT-Antagonist ist, aber nicht zwischen den Subtypen – 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor – unterscheiden kann (SILBERSTEIN 1998). Deshalb muss dieses Mittel

zwangsläufig die kontraktile Wirkung des Serotonins auf die glatte vaskuläre und nicht-vaskuläre Muskulatur antagonisieren.

5.3 Akut bis mittelfristig auftretende Nebenwirkungen

Zwischen 20 und 45% der Patienten beklagte nach kurz- oder mittelfristiger Applikation von Methysergid Nebenwirkungen (Tab. 5.1). Für etwa 10% der nachuntersuchten Clusterpatienten waren unerwünschte Begleitsymptome Anlass dafür, das Medikament nicht weiter einzunehmen (SILBERSTEIN 1998). Am häufigsten, bei mehr als 5% der Betroffenen, treten Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, epigastrische Beschwerden, periphere Durchblutungsstörungen und periphere Ödeme auf. Zum größten Teil boten die Nebenwirkungen keinen Anlass zur Sorge, da sie nur in relativ moderater Form in Erscheinung traten und sich auch relativ schnell wieder zurückbildeten (HALE u. REED 1962).

Tab. 5.1 Kurz- und mittelfristige Nebenwirkungen von Methysergid (modifiziert nach SILBERSTEIN 1998)

| gastro-intestinal | neurologisch | kardiovaskulär | psychisch | allgemein | muskulo-skeletal |
|-------------------|----------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Blähungen | Beinkrämpfe | Tachykardie | Lethargie | nasale Kongestion | Arthralgien |
| abdominelle | Parästhesien | Palpitationen | Albträume | Schwächegefühl | Gelenk- |
| Krämpfe | Benommenheit | periphere | Schlaflosigkeit | Haarausfall | steife |
| Völlegefühl | Schwindel | Ödeme | Psychose | Hitzegefühl | |
| Übelkeit | Vermehrte | Angina pectoris | Halluzinationen | Gewichtszunahme | |
| Erbrechen | Schweißbildung | periphere | Angst | Gefühl von | |
| Diarrhoe | Sehstörungen | Vasokonstriktion | Realitätsverlust | Schwellung im | |
| Obstipation | | | | Hals und an der | |
| | | | | Zunge | |

5.4 Komplikationen nach Langzeitmedikation mit Methysergid

Nach einigen Jahren der erfolgreichen Anwendung vor allem beim Clusterkopfschmerz, aber auch bei der Migräne, berichteten UTZ et al. im Jahre 1965 erstmalig über retroperitoneale Fibrosen bei Patienten, die Methysergid eingenommen hatten (UTZ et al. 1965). Als sich Fälle von retroperitonealen Fibrosen häuften, wurde ein vorsichtigerer Umgang mit Methysergid empfohlen. Allen Patienten, die dieses Mittel länger als ein Jahr eingenommen hatten, riet man zu einer Einnahmepause von mindestens einem Monat und empfahl, Urinalanalysen, Nierenfunktionstests und Ausscheidungsurogramme durchführen zu lassen (UTZ et al. 1965). Letztlich war der Zusammenhang zwischen Methysergid und den Fibrosen nicht mehr zu verkennen, zumal diese nun auch kardial sowie pulmonal auftraten und ein Absetzen des Medikamentes zu einer partiellen oder kompletten Rückbildung derselben geführt hatte (GRAHAM 1967, HINDLE et al. 1970). Im weiteren Verlauf stellten sich vor allem die kardialen Fibrosen als eine sehr schwerwiegende Komplikation heraus. Die Fibrosierungen betrafen das Endokard, die Herzklappen sowie das Myokard, sie konnten hämodynamisch wirksam werden und den operativen Ersatz fibrotisch zerstörter Herzklappen erforderlich machen (JOSEPH et al. 2003, MASON et al. 1977). Auch Pleurafibrosen bekommen klinische Relevanz, sobald sie z. B. eine Belastungsdyspnoe verursachen. Das Absetzen von Methysergid und ggf. auch eine Pleurektomie sind Maßnahmen, die zu klinischer Beschwerdefreiheit führen und die alte Belastbarkeit wiederherstellen können (HINDLE et al. 1970, MÜLLER et al. 1991). Die Inzidenz für die Entwicklung retroperitonealer, pleuraler oder kardialer Fibrosen wird mit 1:5000 behandelter Patienten angegeben (GRAHAM 1967, GRAHAM et al. 1966).

6 Material und Methode

Wenn die Standardprophylaxe des Clusterkopfschmerzes nicht zu den gewünschten Ergebnissen führt, können Substanzen der 2. Wahl eingesetzt werden. Zu diesen Mitteln gehört auch das zurzeit in Deutschland nicht zugelassene Deseril®. Immer wieder berichten Patienten über eine wirksame Prophylaxe durch dieses Medikament, das für sie jedoch nur über internationale Apotheken und auf eigene Kosten zu erwerben ist. An diesen Patientenkreis, angesichts der Tatsache, dass Methysergid seit vielen Jahren nur noch wenig eingesetzt wird, wendet sich diese Befragung.

6.1 Fragebogen

Der selbst konzipierte Fragebogen (\Rightarrow 10.2) beinhaltet 15 Fragen zum Clusterkopfschmerz, zur aktuellen Medikation und zu in der Vergangenheit eingesetzten Prophylaktika einschließlich Methysergid sowie über die durch die Patienten mit der Substanz gemachten Erfahrungen. Die Antworten konnten durch ankreuzen gegeben werden. Mehrfachangaben waren möglich. Die Angabe des Patienten über das Vorliegen einer episodischen oder chronischen Verlaufsform des Clusterkopfschmerzes beruhte aus der Diagnosestellung des zuvor behandelnden Arztes anhand der IHS-Diagnosekriterien. Speziell gesucht wurden Clusterpatienten, die schon einmal Methysergid eingenommen hatten und die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Deseril® beurteilen sollten. Letztlich ging es auch darum, festzustellen, welche Probleme die Betroffenen mit der Kostenübernahme durch die jeweilige Krankenkasse hatten, und ob es zu einem Rechtsstreit kam. Bei Vorlage einer schriftlichen Einwilligungserklärung, wurden die Unterlagen über den Schriftwechsel zwischen Patient und Kasse eingesehen.

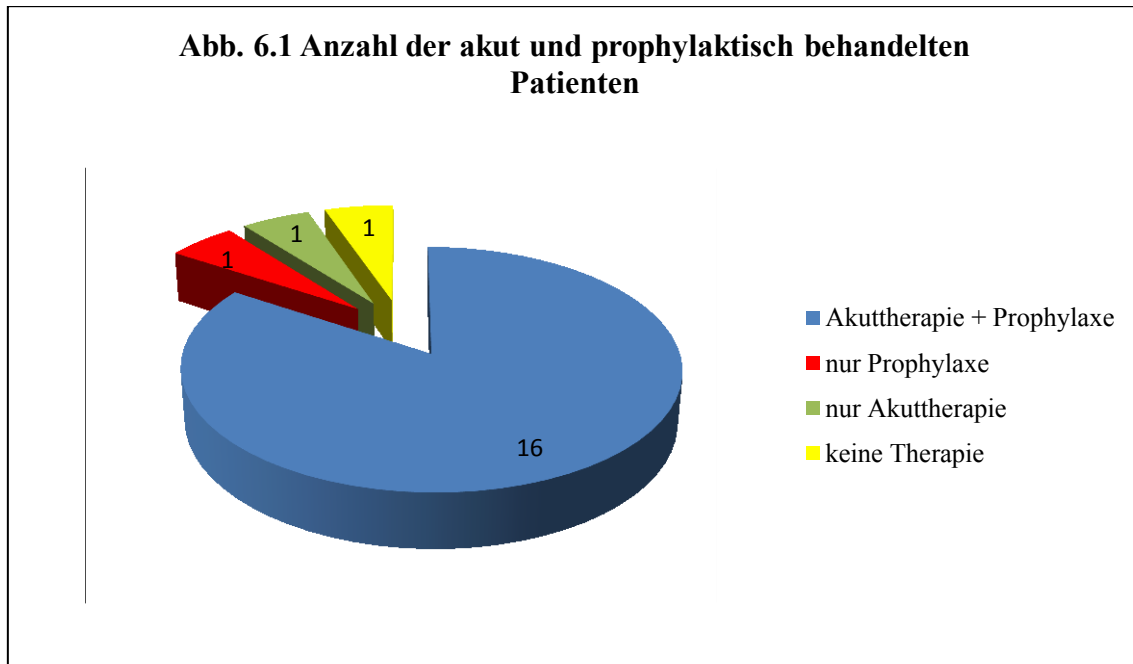
6.2 Rekrutierung der Befragten

Die von uns befragten Patienten wurden primär aus dem Westdeutschen Kopfschmerzzentrum der Neurologischen Klinik der Universität Essen rekrutiert, sowie aus dem stationären Behandlungsbereich der Neurologischen Klinik der Universität Essen. Darüber hinaus wurde auf die Untersuchung in der Mitgliederzeitschrift der Clusterkopfschmerz Selbsthilfe CSG eV sowie auf der Homepage des westdeutschen Kopfschmerzzentrums und via Mail an universitäre Kopfschmerzzentren aufmerksam gemacht. Der Zeitraum der Befragung belief sich dabei auf etwa drei Monate.

6.3 Auswertung des Fragebogens

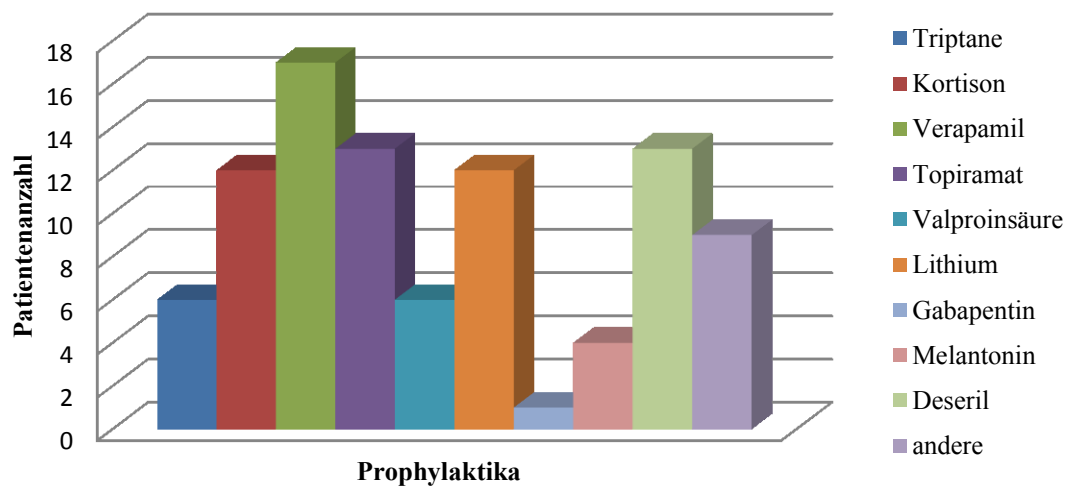
Neunzehn Patienten, 16 Männer und 3 Frauen im Alter von 24–72 Jahren, schickten den Fragebogen ausgefüllt zurück. Elf (57,9%) leiden an der episodischen, acht (42,1%) Patienten an der chronischen Form des Clusterkopfschmerzes. Vierzehn der 19 Patienten leiden im Durchschnitt seit 10 Jahren an ihrer Kopfschmerzerkrankung, das Minimum liegt bei 1,5 Jahren, das Maximum bei 32 Jahren. Vier Patienten konnten leider keine präziseren Angaben zur Dauer ihrer Krankheit machen.

Zum Zeitpunkt der Befragung nahmen 16 Patienten sowohl Prophylaktika als auch Akutmedikamente ein, ein Patient lediglich ein Mittel zur Akuttherapie, ein anderer ein Medikament allein zur Prophylaxe, ein weitere Patient wird zurzeit nicht medikamentös behandelt (Abb. 6.1).



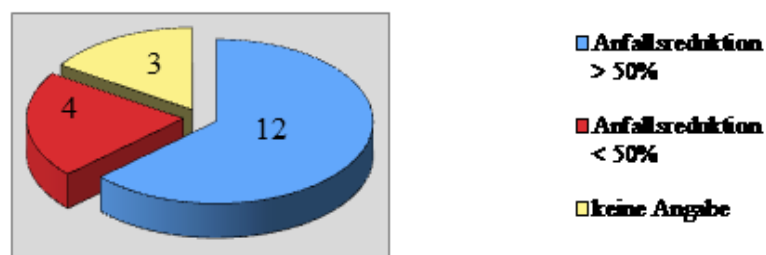
Das Spektrum der früher bereits eingesetzten prophylaktischen Mittel ist sehr breit. In dem kleinen Kollektiv von 19 Patienten kam im bisherigen Krankheitsverlauf die Zahl von 10 verschiedenen prophylaktischen Medikamenten zum Einsatz (Abb. 6.2). Am häufigsten, nämlich in 17 Fällen wurde Verapamil verordnet, gefolgt von Topiramat und Deseril®, mit denen je 13 Patienten längerfristig versorgt wurden.

Abb. 6.2 Anzahl der Patienten, die bereits einmal mit einem prophylaktischen Medikament behandelt wurden. (Mehrfachnennung möglich)

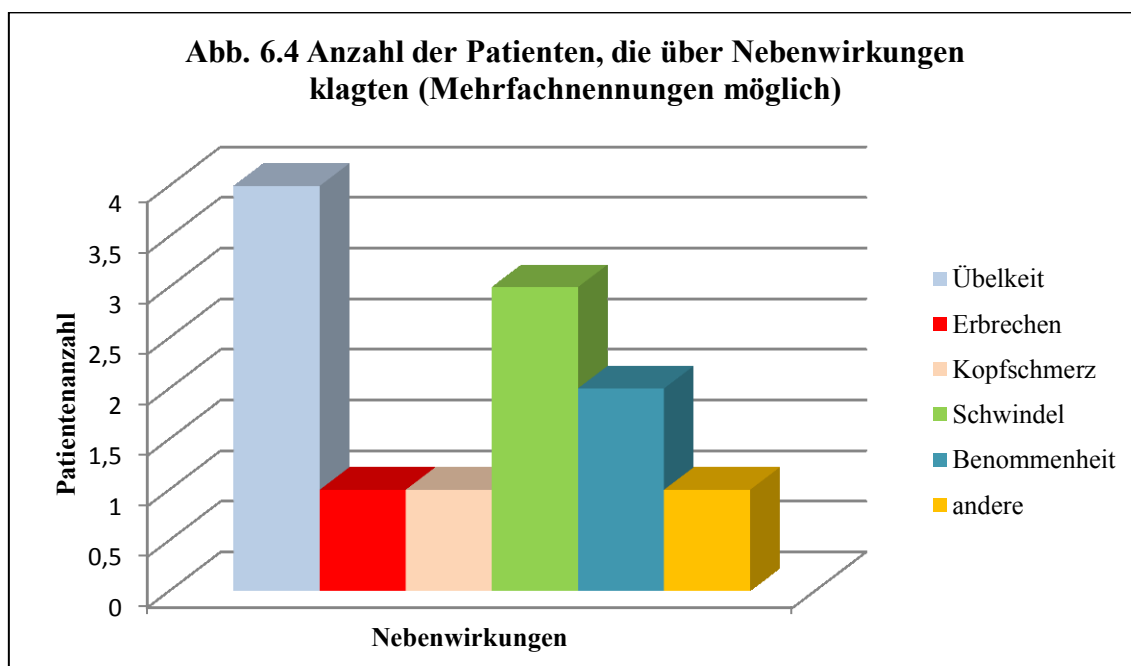


Allen befragten Patienten war eine Prophylaxe mit Deseril® vorgeschlagen worden, bei 17 erfolgte die Behandlung auch tatsächlich. Die Dauer der Einnahme variiert zwischen 2 und 18 Monaten (im Mittel 4,6 Monate). Die beiden Patienten ohne Prophylaxe mit Deseril® hatten auch früher kein Methysergid eingenommen. Diejenigen, die mit dem Medikament bereits vertraut waren, nahmen es zum Zeitpunkt der Befragung wieder ein bzw. setzten die Einnahme fort, für 4 Patienten war Deseril® eine neue Medikation. Die tägliche Dosis lag zwischen 4 und 12 mg, die mittlere Tagesdosierung lag bei knapp 8 mg. Eine Reduktion der Clusterattacken von mehr als 50% gaben 10 Patienten an, 4 lagen darunter, 3 machten keine konkreten Angaben dazu (Abb. 6.3).

Abb. 6.3 Reduktion der Anfälle unter Therapie mit Methysergid (Deseril®)

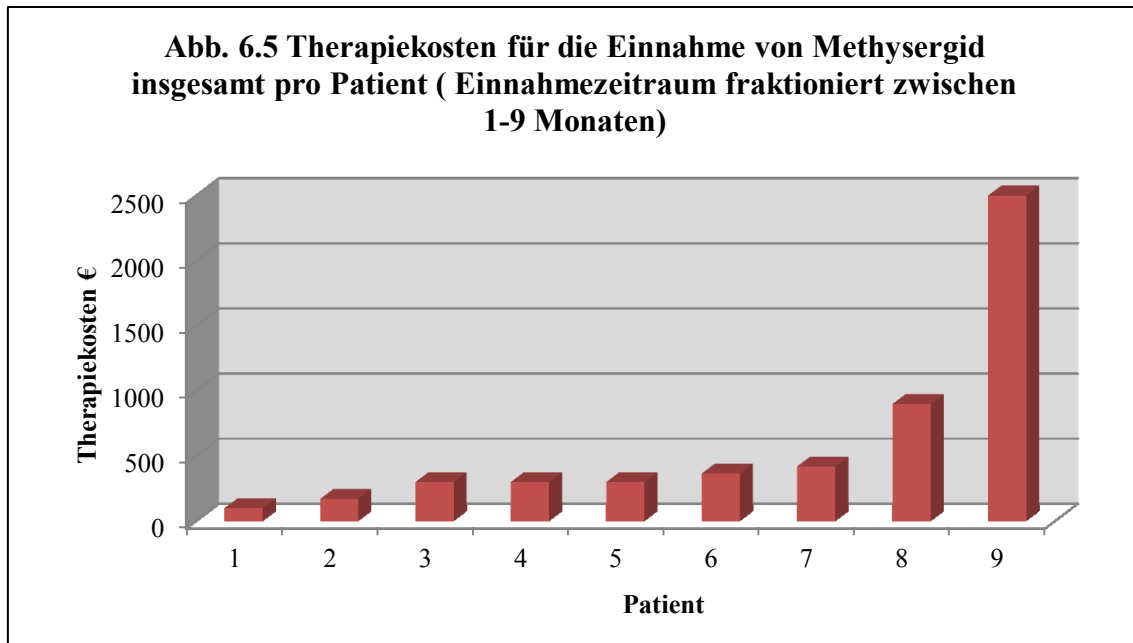


Die Nebenwirkungen, unter denen die Methysergid-Patienten litten, fielen sehr moderat aus, am häufigsten, nämlich von 4 Patienten, wurde über Übelkeit geklagt (Abb.6.4). Über die gefürchteten Fibrosen wurde nicht berichtet, vermutlich weil das Medikament vorschriftsmäßig über einen auf 6 Monate begrenzten Zeitraum und mit den empfohlenen Pausen von mindestens einem Monat eingenommen wurde.

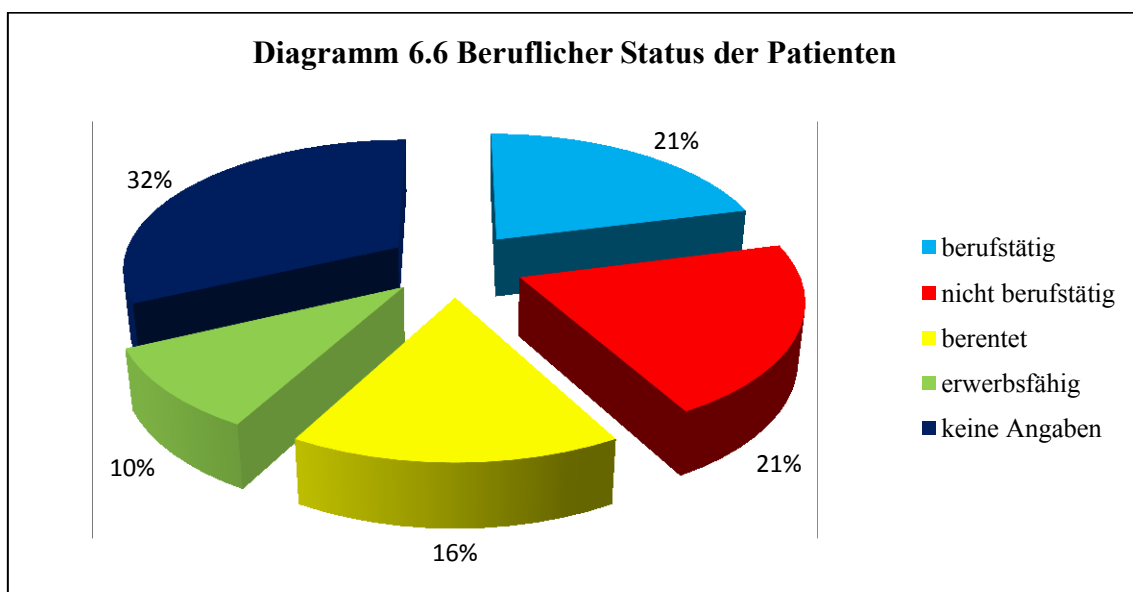


Von den insgesamt 17 Patienten, die Deseril® einnehmen, stellte es für 13 kein Problem dar, sich das Präparat zu verschaffen, während je zwei Patienten dies als schwierig empfanden bzw. keine Angaben dazu machten. Lediglich drei Patienten erhielten eine Kostenerstattung für Deseril® durch ihre Krankenkasse, die Anderen mussten die Kosten selbst tragen. Acht Patienten legten erfolglos einen Widerspruch gegen die Ablehnung der Kostenerstattung ein. Die Krankenkassen lehnten die Kostenübernahme in 7 Fällen wegen der fehlenden Zulassung von Deseril® ab, eine Kasse begründete ihre Weigerung mit den erheblichen Nebenwirkungen des Medikamentes und der Tatsache, dass bewährte alternative Mittel in ausreichender Auswahl zur Verfügung stünden. Lediglich einer der betroffenen Clusterpatienten strebte ein Sozialgerichtsverfahren an, das zurzeit noch läuft.

Die Kosten für die Behandlung, zu denen lediglich 9 Patienten Angaben machten, lagen zum Zeitpunkt der Befragung, je nach Dauer der Einnahme, zwischen 100,00 und 2.500,00 Euro (Abb. 6.5).



Bedauerlicherweise wurde die Frage, wer noch im Berufsleben steht oder nicht, von vielen der befragten Patienten nicht beantwortet. Die beiden erwerbsunfähigen Patienten machten auch keine Angaben dazu, auf welcher gesundheitlichen Störung diese beruht (Abb. 6.6).



6.4 Literaturrecherche

Die Suche nach den für diese Arbeit relevanten Publikationen erfolgte in der Datenbank *PubMed*. *PubMed* bietet auch den Zugang zu anderen Datenbanken wie *MEDLINE*, *OLDMEDLINE* (vor 1966) oder *PubMed Central*.

Als Stichworte wurden folgende Begriffe in die Suchmaschine eingegeben:

cluster headache ⊗ *vascular headache* ⊗ *trigeminal autogenous cephalgia* ⊗
methysergid ⊗ *deseril* ⊗ *sansert* ⊗ *lysergic acid diethylamide* ⊗ *methylergometrine*

In Hinblick auf die Pathogenese, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie wurden je nach Bedarf weitere Begriffe eingegeben. Zeitpunkt der Suche war Oktober bis Dezember 2011.

Zur deutschsprachigen Literaturrecherche wurde ergänzend auf die Suchmaschinen von Medivista und des Deutschen Medizinformums zurückgegriffen. Abschließend wurden auch Standardwerke und Handbücher zum Kopfschmerz gesichtet und den Referenzen in der bereits vorliegenden Literatur nachgegangen.

7 Ergebnisse zu Studien mit Methysergid

Auf der Suche nach Publikationen zum *cluster headache* ergaben sich 2826 Treffer, *vascular headache* 4264, *methysergide* 4484, *sansert* 4484 und *deseril* 4501 Treffer. Die Fundstellen wurden systematisch auf relevante Arbeiten eingesetzt. Die Suche nach klinischen Studien brachte nur eine geringe Anzahl von Treffern. Es ließen sich 17 offene sowie 4 kontrollierte Studien zur Therapie des Clusterkopfschmerzes mit Methysergid finden, vorgestellt und diskutiert werden.

7.1 Methysergid in klinischen Studien

Kontrollierte Studien über die Wirksamkeit von Methysergid liegen kaum vor. Die meisten Untersuchungen sind offen und vor allem älteren Datums, da der klinische Einsatz des Medikamentes, aufgrund der Nebenwirkungen zunächst deutlich zurückgefahren und in einem zweiten mehr oder weniger gestoppt wurde. Außerdem sind die Fallzahlen für

Clusterkopfschmerzpatienten relativ gering, da sich die Studien überwiegend auf Migränapatienten bezogen, für die das Mittel primär konzipiert wurde. Die Zahl der potentiellen Probanden reduziert sich zusätzlich noch dadurch, dass der Clusterkopfschmerz im Vergleich zur Migräne sehr viel seltener vorkommt.

7.1.1 Offene Studien zur Anwendung von Methysergid

Die erste klinische Methysergidstudie stammt von SICUTERI (1959), der dieses Mittel in die Kopfschmerztherapie eingeführt hatte. Der Anstoß dazu erfolgte aufgrund der Tatsache, dass das in der Migränetherapie bereits etablierte und durchaus erfolgreiche Ergotamintartrat ebenfalls ein Serotoninantagonist war (SILBERSTEIN 1998). SICUTERI konnte bei 20 Patienten mit „vaskulärem Kopfschmerz“, 18 litten an Migräne, 2 an „Histaminkopfschmerz“, durch die 15- bis 60-tägige prophylaktische Gabe eines oralen Methysergid bei allen Betroffenen entweder Beschwerdefreiheit oder eine deutliche Reduktion der Anfallsfrequenz erzielen, so dass bei allen Patienten das Ergebnis als exzellent bewertet wurde (Tab. 7.1). Die Kriterien werden mit den Begriffen Schmerzfreiheit, Schmerzreduktion und Senkung der Anfallsfrequenz nur sehr unscharf beschrieben. Es heißt lediglich, dass neun Migränapatienten kopfschmerzfrei wurden, und dass beide Clusterpatienten ebenfalls von ihren Kopfschmerzen sowie den autonomen Begleitsymptomen befreit wurden. Die Dosis lag zwischen 4 und 6 mg pro Tag, in Ausnahmefällen bei 8 mg pro Tag. Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben. Die meisten Patienten zeigten sogar ein gewisses Wohlbefinden oder einen auffallend guten Appetit. Bedeutende Schwankungen des Blutdrucks oder der Pulsfrequenz sowie eine Gewichtszunahme ließen sich nicht feststellen. Manche Patienten, die sich gegenüber Ergotamin als therapieresistent erwiesen hatten, reagierten nunmehr positiv auf das neue Medikament.

Tab. 7.1 Erste Resultate nach Behandlung mit Methysergid (SICUTERI 1959)

| Kopfschmerztyp | n = 20 | exzellent | zufrieden | unzufrieden |
|----------------|--------|-----------|-----------|-------------|
| Migräne | 18 | 18 | – | – |
| Histamin | 2 | 2 | – | – |

FRIEDMAN (1960) berichtet über die prophylaktische Behandlung von 26 Kopfschmerzpatienten mit Methysergid, bei denen die bisherige medikamentöse Therapie fehlgeschlagen war. Von diesen waren 23 Patienten an Migräne und 3 an Clusterkopfschmerz erkrankt. Die durchschnittliche Tagesdosis lag bei 6 mg, die Maximaldosis betrug 12 mg pro Tag, wobei diese über den Tag verteilt, jeweils in 2 mg-Dosen fraktioniert, verabreicht wurde. Die Kriterien für das Therapieergebnis- Reduktion von Intensität der Kopfschmerzen sowie Anfallshäufigkeit- werden nur sehr vage formuliert. Dementsprechend waren zwei Migränepatienten anfallsfrei geworden, 16 hatten sich insofern stark gebessert, als die Häufigkeit der Migräneanfälle und deren Intensität abgenommen hatten. Letztlich waren 5 Migränepatienten mit dem Behandlungsergebnis nicht zufrieden. Bei den Clusterpatienten reagierte ein Patient in keiner Weise auf das Methysergid, zwei gaben ein Sistieren der Anfälle an, hoch zufrieden war keiner (Tab.7.2). Da die Therapie nicht länger als 2 Monate dauerte, ließ sich kein abschließendes Urteil über die Effektivität von Methysergid fällen. Das Medikament wurde gut vertragen, 5 Patienten klagten über Übelkeit und 2 über Erbrechen. Eine gewisse Ruhelosigkeit gaben 2, Schlaflosigkeit 3 der Patienten an.

Tab. 7.2 Resultate nach Behandlung mit Methysergid (FRIEDMAN 1960)

| Kopfschmerztyp | n = 26 | exzellent | zufrieden | unzufrieden |
|----------------|--------|-----------|-----------|-------------|
| Migräne | 23 | 2 | 16 | 5 |
| Cluster | 3 | – | 2 | 1 |

HEYCK (1960) stellte bei allen 8 Patienten, die an Erythroprosopalgie (Clusterkopfschmerz) litten und bei denen er eine Prophylaxe mit Methysergid in die Wege geleitet hatte, einen „überraschenden und überzeugenden Erfolg“ fest. Bei 2 von ihnen konnte er ein sehr gutes, bei den restlichen 6 Patienten ein gutes Ergebnis bescheinigen, Therapieversager fand er nicht. Als „gut“ wurde das Behandlungsergebnis gewertet, wenn die Häufigkeit der Attacken und die Intensität des Schmerzes um 50% oder mehr reduziert werden konnten. Da alle Patienten zuvor ohne jeden Erfolg mit Ergotamin

therapiert worden waren, wurde ein Placeboeffekt des neuen Medikamentes ausgeschlossen.

GRAHAM (1960) teilte seine Kopfschmerzpatienten in 4 Gruppen ein, um sie dann mit Methysergid zu behandeln. Die Gruppen sahen wie folgt aus:

Gruppe 1: Migräne (n = 41)

Gruppe 2: Kopfschmerz vom Spannungstyp (n = 30)

Gruppe 3: Horton-Syndrom (Clusterkopfschmerz) (n = 20)

Gruppe 4: Migräne kompliziert durch eine moderate Hypertonie (n = 5)

Von den 41 Migränepatienten zeigte sich bei 34 ein gutes oder zufriedenstellendes Ergebnis, beim Kopfschmerz vom Spannungstyp besserten sich lediglich 17 von 30 Patienten. Die 20 Clusterkopfschmerzpatienten schnitten am besten ab, 16 von ihnen erfuhren eine deutliche Besserung. Der Gruppe 4 wurden nur 5 Patienten zugeordnet, von denen sich vier besser fühlten oder zumindest zufrieden mit der Therapie waren. Wenn die Frequenz der Anfälle und die Intensität des Kopfschmerzes sich nur um 25% oder weniger bessern ließ, wurde das Ergebnis als schlecht eingestuft. Zufriedenstellend waren die Resultate bei einer Besserung, die zwischen 25 und 75% lag, gut, wenn diese über 75% hinausging.

HARRIS (1961) behandelte 45 Migräne- und 5 Clusterkopfschmerzpatienten mit Methysergid. Die initiale Tagesdosis betrug 8 mg, wobei am Tage alle 4 Stunden 2 mg verabreicht wurden. Diese Dosis wurde aber zunächst auf 6 mg pro Tag, dann auf je 2 mg am Morgen und zur Nacht reduziert. Bei sechs der Migränepatienten wurde das Mittel aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt. Von den 39 verbliebenen berichteten 30 über ein exzellentes Ergebnis, alle 5 Clusterpatienten wurden schmerzfrei.

Methysergid zeigte sich in einer Studie von FRIEDMAN u. LOSIN (1961), die das Mittel ein Jahr lang einsetzten, einem Placebopräparat gegenüber als signifikant überlegen (Tab.7.3). An Migräne litten 150 der nachuntersuchten Patienten, an Clusterkopfschmerz 21 Patienten. Die durchschnittliche Dauer der Erkrankung lag bei 16 Jahren, wobei der Kopfschmerz in der Regel erstmals zwischen dem 35. und dem 45. Lebensjahr auftrat.

Tab. 7.3 Ansprechen von Patienten mit vaskulärem Kopfschmerz auf Methysergid gegen Placebo (FRIEDMAN & LOSIN 1961)

| Ergebnis | Methysergid | Placebo | n |
|--------------------|-------------|---------|-----|
| exzellent oder gut | 97 | 8 | 105 |
| befriedigend | 30 | 7 | 37 |
| schlecht | 23 | 12 | 35 |
| ohne Bericht | 26 | 3 | 29 |
| n | 176 | 30 | 206 |

Als exzellent wurde der Therapieerfolg dann eingestuft, wenn die Patienten keine Kopfschmerzen mehr angaben oder diese allenfalls gelegentlich und dann nur in sehr milder Form auftraten. Ein gutes Therapieergebnis bestand, wenn eine Reduktion der Anfallsfrequenz von 50% erzielt werden konnte, befriedigend, wenn die Frequenz der Schmerzanfälle nur leicht abnahm. Besonders gut fielen die Therapieerfolge bei den Clusterpatienten aus, 71% von ihnen gab eine deutliche Abnahme von Frequenz und Intensität ihrer Schmerzattacken an, jedoch wurde in keinem Fall komplette Schmerzfreiheit erzielt. Die Nebeneffekte waren wiederum milde und traten lediglich kurzfristig auf, so dass man Methysergid weiterhin als ein effektives und auch sicheres Mittel zur Prophylaxe von vaskulären Kopfschmerzen einschätzte.

In einer weiteren Studie wurden 57 Patienten zwei Gruppen zugeordnet, in Abhängigkeit davon, ob die Symptome entweder als unkomplizierter vaskulärer oder aber als ein gemischter Kopfschmerz gedeutet wurden (HALE u. REED 1962). Dabei wurden die Migräne und der Clusterkopfschmerz als unkomplizierte vaskuläre Schmerzformen verstanden. Wenn bei der Migräne zusätzlich psychische Faktoren oder Spannungen eine Rolle spielten, sprach man vom gemischten Kopfschmerz. Die Patienten wurden hinsichtlich des Therapieerfolges vier Klassen zugeordnet:

1. Remission mit deutlicher Reduktion von Anzahl und Intensität der Anfälle, Ergotamin kann abgesetzt werden.
2. Abnahme von Häufigkeit und Intensität der Anfälle mit Sistieren von Übelkeit und Erbrechen.
3. Abnahme der Häufigkeit, aber nicht der Intensität der Anfälle, der Ergotaminkonsum wurde lediglich um 25% reduziert.

4. Absetzen des Methysergid, da das Medikament keine Wirkung zeigte.

Alle Patienten konnten unter der Methysergidtherapie die Einnahme des Ergotamins in bedarfsorientierter Dosis fortführen, so dass der reduzierte Konsum dieses Mittels als ein Indiz für den Therapieerfolg herangezogen wurde (Tab. 7.4). Von allen 57 Patienten litten acht an Clusterkopfschmerz. Drei von diesen reagierten mit einer kompletten Remission auf das Methysergid. Etwa ein Drittel aller Patienten beklagte leichte, passagere Nebenwirkungen wie epigastrische Beschwerden, Beinkrämpfe, Tachykardie oder Schwindel.

Tab. 7.4 Reaktion der Kopfschmerzpatienten auf Methysergid (HALE & REED 1962)

| therapeutische Klasse | Kopfschmerztyp | | | | | |
|--------------------------|-------------------------|----|-----------|----|-----------|-----|
| | unkompliziert vaskulär* | | gemischt* | | Patienten | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | n | % |
| 1 | 11 | 5 | 1 | 1 | 18 | 32 |
| 2 | 3 | 4 | 0 | 1 | 8 | 14 |
| 3 | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 | 7 |
| 4 | 1 | 6 | 7 | 13 | 27 | 47 |
| n | 16 | 17 | 8 | 16 | 57 | – |
| % | 28 | 30 | 14 | 28 | – | 100 |

* Unter einem unkompliziertem vaskulären Kopfschmerz verstanden die Autoren die periodisch auftretende Migräne oder den Clusterkopfschmerz, kompliziert war dieser dann, wenn die Schmerzen mit einer ausgeprägten Spannungskomponente, einem Medikamentenbezug oder beidem einherging.

ROOKE et al. (1962) beobachteten den Effekt der Methysergidtherapie über einen Zeitraum von 2 Jahren. Im Spektrum vasodilatatorisch bedingter Kopfschmerzen sahen sie die beiden Haupttypen – Migräne und Clusterkopfschmerz – als entgegengesetzte Pole. In ersten Bemühungen um eine Klassifikation der Kopfschmerzformen wurde der chronische Verlauf vom episodischen Clusterkopfschmerz abgegrenzt. In einer offenen Studie waren die Patienten zu 76% sehr zufrieden mit dem prophylaktischen Effekt von Deseril®, da sie entweder Schmerzfreiheit oder eine deutliche Schmerzlinderung und/oder Reduktion der Anfälle erfuhren (Tab. 7.5). Zwölf Prozent der Patienten waren zufrieden mit der

Behandlung, während weitere 12% nicht von Methysergid profitierten. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Gefühl von Schwäche, Muskelkrämpfe, oder depressive Stimmungslage wurden bei 36 Patienten festgestellt, 13 von ihnen brachen daher die Studie ab. Bei den restlichen 23 Patienten verschwanden die unerwünschten Nebenwirkungen innerhalb weniger Tage.

Tab. 7.5 Ansprechen der Kopfschmerzpatienten auf Methysergid (ROOKE et al. 1962)

| Kopfschmerztyp | n | Therapieresultat | | | Neben- Wirkungen | Methysergid abgesetzt |
|-------------------|-----|------------------|--------------|----------|---------------------|--------------------------|
| | | gut | befriedigend | schlecht | | |
| Horton, Cluster | 49 | 41 | 2 | 4 | 7 | 2 |
| Horton, chronisch | 25 | 16 | 5 | 1 | 6 | 3 |
| Gemischte Form | 11 | 3 | 2 | 5 | 5 | 1 |
| Migräne | 47 | 30 | 5 | 5 | 18 | 7 |
| n | 132 | 90 | 14 | 15 | 36 | 13 |

Nach einigen Wochen erhielten 21 von den zuvor mit Methysergid therapierten Patienten ein Placebo, ohne dass sie darüber informiert wurden. Es zeigte sich, dass nahezu alle Patienten nicht mehr auf die Behandlung ansprachen (Tab. 7.6). Aus praktischen Erwägungen hatte man davon abgesehen, eine Doppelblindstudie durchzuführen oder alle Patienten einer Placebokontrolle zu unterziehen.

Tab. 7.6 Ansprechen der Kopfschmerzpatienten auf Placebo bei den zuvor mit Methysergid behandelten Patienten (ROOKE et al. 1962)

| Kopfschmerztyp | Placebo n | Therapieresultat | |
|-------------------|--------------|------------------|-------------|
| | | verschlechtert | unverändert |
| Horton, Cluster | 5 | 5 | 0 |
| Horton, chronisch | 8 | 7 | 1 |
| Gemischte Form | 1 | 1 | 0 |
| Migräne | 7 | 5 | 2 |
| n | 21 | 18 | 3 |

Unter 172 Patienten mit vaskulärem Kopfschmerz, die von ABBOTT im Rahmen einer Doppelblindstudie (1962) prophylaktisch mit Sansert® behandelt worden waren, befanden sich lediglich 8 Clusterpatienten. Sechs von ihnen gaben ein exzellentes, zwei ein gutes Therapieergebnis an. Nebenwirkungen beklagte keiner der Patienten. Am wenigsten, nämlich gering oder gar nicht, profitierten Patienten, die an einem Kopfschmerz vom Spannungstyp litten von der Prophylaxe. 42 von 55 Patienten gaben ein schlechtes Ergebnis an.

EKBOM (1962) behandelte 42 Migränepatienten mit 4–6 mg Methysergid pro Tag. Bei 26 trat eine Besserung ein. Präzise Angaben darüber, in welcher Form sich die Besserung äußerte sind der Publikation nicht zu entnehmen. Bei einer allenfalls leichten Verbesserung des Zustandes und in Zweifelsfällen wurden die entsprechenden Patienten als nicht gebessert eingeschätzt. Vierzehn Patienten mussten die Therapie wegen der Nebenwirkungen des Medikamentes abbrechen. Die 4 Clusterkopfschmerzpatienten bekamen mit 12–16 mg Methysergid eine deutlich höhere Dosis verabreicht. Ihre Beschwerden besserten sich allenfalls leicht, die Anfälle wurden kürzer, die Intensität der Schmerzen nahm leicht ab. Keiner der 5 Patienten mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp konnte eine Besserung angeben.

LLOYD-SMITH u. McNAUGHTON (1963) teilten in einer Nachuntersuchung ihre 87 mit Methysergid behandelten Kopfschmerzpatienten in vier Gruppen ein. Die Mehrheit, 54 Patienten, litt an Migräne ohne Aura, 9 Patienten an Migräne mit Aura, 16 weitere an Clusterkopfschmerz. Acht Patienten wiesen eine Mischform von vaskulärem und einem Kopfschmerz vom Spannungstyp auf. Der Clusterkopfschmerz wurde als eine atypische, neuralgische Variante – (*“subvariety of migraine“*) – der Migräne beschrieben, die man auch als Histaminecephalgie oder Hortonscher Kopfschmerz bezeichnete. Das Alter der Patienten lag zwischen 13 und 69 Jahren, wobei die meisten der Patienten sich in ihrer dritten oder vierten Lebensdekade befanden. Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie war eine therapierefraktäre Migräne unter der Medikation von Ergotamin kombiniert mit einem üblichen Schmerzmittel.

Im Durchschnitt wurden 3 Tabletten à 2 mg Methysergid über den Tag verteilt verabreicht, in manchen Fällen wurde diese Menge auf 6, selten auf 8 Tabletten erhöht. Exzellent waren die Ergebnisse, wenn die Schmerzattacken um 75% und mehr reduziert werden konnten, gut, wenn die Reduktion zwischen 50% und 74% lag, befriedigend, wenn diese

Rate 25–49% betrug und schlecht, wenn die Besserung mit 24% oder darunter angegeben wurde. Die Rate der relativ milden und passageren Nebenwirkungen lag mit 34,2% relativ hoch. Ihr Spektrum erwies sich als relativ breit und umfasste gastrointestinale, kardiovaskuläre und auch neurologische Symptome, die jedoch nicht näher präzisiert werden. Am häufigsten wurden Parästhesien, Schlaflosigkeit und allgemeine gastrointestinalen Beschwerden angegeben. Die Nebenwirkungen waren letztlich auch der Grund, warum 9 Patienten noch während der Studie die Einnahme von Methysergid abbrechen (Tab. 7.7). Die Symptome traten in der Regel in den ersten Tagen nach Einnahme von Methysergid auf.

Tab. 7.7 Therapieergebnisse mit Methysergidtherapie bei Migräne
(LLOYD-SMITH & McNAUGHTON 1963)

| Migränetyp | n | exzellent | gut | befriedigend | kein Effekt | NW* | Studien- abbruch** |
|--------------------|------|-----------|-------|--------------|-------------|-------|-----------------------|
| allgemeine Migräne | 54 | 15 | 14 | 11 | 8 | 19 | 6 |
| klassische Migräne | 9 | 3 | 4 | – | – | 5 | 2 |
| Clusterkopfschmerz | 16 | 3 | 5 | – | 8 | 2 | – |
| Mischform | 8 | – | – | 3 | 4 | 4 | 1 |
| Prozentanteil | 100% | 24,2% | 26,4% | 16,1% | 22,9% | 34,2% | 10,4% |

*NW = Nebenwirkungen

** Die Patienten brachen die laufende Studie wegen der Nebenwirkungen ab (siehe Text).

Was das Therapieresultat betrifft, schnitten die Patienten mit gemischter Migräne, die unter einem vaskulären und an einem Kopfschmerz vom Spannungstyp litten, am schlechtesten ab. In der Gruppe der Clusterpatienten erreichte insgesamt die Hälfte der Patienten erreichte ein exzellentes bis gutes Resultat, die andere Hälfte erwies sich gegenüber Methysergid als therapierefraktär. Die Autoren sprachen bei der Bewertung des Medikamentes von einem ersten Schritt in die vermutlich richtige Richtung, einen Durchbruch in der Therapie schwer beherrschbarer Migränekopfschmerzen konnten sie noch nicht erkennen.

Insgesamt 421 Kopfschmerzpatienten wurden von FRIEDMAN u. ELKIND (1963) mit Methysergid behandelt und im Rahmen einer Studie verfolgt. Darunter befanden sich 54 Patienten mit Clusterkopfschmerzen, die die Autoren auch als Clustermigräne bezeichneten. Von diesen Patienten waren 48 Männer und 6 Frauen. Die Dauer der Kopfschmerzkrankung lag zwischen 3 und 50 Jahren, durchschnittlich betrug sie 10,2 Jahre. Von 54 Patienten erhielten 41 nur Methysergid, die übrigen 13 Patienten wurden im Sinne einer Doppelblind-Teilstudie mit Placebo und Methysergid behandelt (Tab. 7.8).

Unter Methysergid erfuhren in der offen behandelten Gruppe 88% der Patienten, in der kontrollierten Gruppe, in der 13 Patienten Methysergid und 13 Patienten Placebo erhielten, 85% eine Besserung derer die Methysergid erhielten. Leider erfolgte die Beurteilung des Therapieerfolges nach sehr vagen Kriterien. Wie die gute Bewertung zustande kam, bleibt unklar. 20 Patienten gaben eine Reduzierung der Kopfschmerzintensität an, von den übrigen 34 erhielt man keine definitive Information.

Tab. 7.8 Ansprechen von Clusterpatienten auf Behandlung mit Methysergid
(FRIEDMAN & ELKIND 1963)

| Präparat | nicht gebessert | gebessert | n | Besserung in % |
|------------------|-----------------|-----------|----|----------------|
| nur Methysergid | 5 | 36 | 41 | 88 |
| Methysergid ⇕ | 2 | 11 | 13 | 85 |
| Placebo | 12 | 1 | 13 | 8 |

Obwohl das Mittel für die Migräne entwickelt wurde, mussten PICHLER u. SZLEMKEWYCZ (1963) bei ihren Migränepatienten schlechte Resultate nach der Methysergid-Therapie konstatieren (Tab. 7.9). Mehr als die Hälfte von diesen sprach auf das neue Medikament nicht an. Den Clusterkopfschmerzpatienten hingegen, bei denen sie nach der alten Nomenklatur die Diagnose eines Horton-Syndroms gestellt hatten, konnten sie gute bis mäßig gute Ergebnisse attestieren, zumal es keine Therapieversager gab.

Tab. 7.9 Therapieergebnisse verschiedener Kopf- und Gesichtsschmerzsyndrome nach Therapie mit Deseril® (PICHLER & SZLEMKEWYCZ 1963)

| Kopf- oder Gesichtsschmerz-Syndrom | Bewertungskategorie | | |
|-------------------------------------|---------------------|-----------|----------|
| | kein | mäßig gut | sehr gut |
| Migräne | 9 | 6 | 2 |
| vasomotorischer Kopfschmerz | 8 | 1 | 4 |
| Horton-Syndrom | – | 2 | 3 |
| pseudoneuralgischer Gesichtsschmerz | 3 | 2 | – |
| Trigeminusneuralgie | 3 | 2 | – |
| n = 45 | 23 | 13 | 9 |

Im Jahre 1963 berichtet LOVSHIN über eine große Serie von 159 Patienten, die an Horton-Syndrom (Clusterkopfschmerz) litten, 140 davon waren Männer, die über einen Zeitraum von 2,5 Jahren mit Methysergid behandelt wurden. Von den 159 Patienten gaben insgesamt 123 eine Besserung an, was einer Rate von 77% entspricht, bei 110 davon, in 69% der Fälle, fiel die Besserung sogar beträchtlich aus. Die lange Behandlungsdauer erlaubte es, zahlreiche Patienten über mehr als eine Clusterperiode zu behandeln. Nebenwirkungen durch Methysergid traten bei 22 Patienten, d. h. in 14% der Fälle, auf, zwangen aber nur in 3 Fällen zum Therapieabbruch (zitiert in CURRAN et al. 1967).

In Südafrika unterzog MacGREGOR (1963) 31 Patienten mit vaskulärem Kopfschmerz einer Behandlung mit Methysergid. Achtzehn von diesen litten an Migräne, 10 an Clusterkopfschmerz sowie 3 an einer atypischen fazialen Neuralgie. Unter den Migränepatienten reagierten 10 der Befragten mit einem zufriedenstellenden Ergebnis auf die Therapie mit dem neuen Mittel, bei den Horton-Patienten traf dies auf 9, bei der atypischen fazialen Neuralgie auf 3 Patienten zu. Alle Patienten wurden zuvor mit vasokonstriktorisch wirkenden Substanzen wie Ergotamintartrat, Cafergot®, einem Kombinationspräparat, das Koffein plus Ergotamintartrat enthält oder Ancofen®, in dem sich zusätzlich zu diesen beiden Wirkstoffen noch ein Antiemetikum befindet, ohne den erwünschten Erfolg behandelt und daher zum Zwecke der Prophylaxe mit Methysergid versorgt.

CURRAN und LANCE (1964) verfolgten 320 (♂ = 240, ♀ = 80) Migränepatienten, die mit Methysergid behandelt wurden. Unter dieser Medikation wurden nach einem Zeitraum

von 18 Monaten 20% der Patienten komplett von ihrem Kopfschmerz befreit, 36% gaben eine deutliche Besserung der Beschwerden an (Tab. 7.10). Von einer solchen wurde einmal mehr ausgegangen, wenn die Anfallshäufigkeit auf 50% oder darunter gesenkt werden konnte. Die initiale Dosis betrug 6 mg pro Tag, sie wurde im Falle der Besserung schrittweise gesenkt. In seltenen Fällen erfolgte eine Erhöhung der Dosis auf 8 mg Methysergid pro Tag. Das Medikament war prophylaktisch vor allem bei den Patienten erfolgreich, die unter häufigen Schmerzanfällen litten. Es war von geringem Nutzen, wenn die Betroffenen lediglich einen oder zwei Anfälle pro Monat erlitten. Leider erfolgte, auch wenn Patienten mit einseitigem Kopfschmerz erwähnt wurden, keine erkennbare Unterteilung der einzelnen Schmerzsyndrome, die alle unter dem Sammelbegriff Migräne zusammengefasst wurden.

Tab. 7.10 Therapieergebnisse von Methysergid bei Migräne (CURRAN & LANCE 1964)

| Resultat | n | % |
|----------------------------|-----|----|
| kopfschmerzfrei | 63 | 20 |
| deutlich gebessert | 117 | 36 |
| keine Besserung | 97 | 30 |
| Therapieabbruch wegen: | 43 | 14 |
| 1. früher Nebenwirkungen* | 26 | 8 |
| 2. später Nebenwirkungen** | 6 | 2 |
| 3. Rezidivkopfschmerz | 11 | 4 |

*NW am 1. und/oder 2. Tag der Therapie nach 1 oder 2 Tabletten Methysergid, **NW erst nach mindestens 1 Monat

Männer sprachen besser auf das Mittel an als Frauen. Es traten jedoch bei 45% der Behandelten Nebenwirkungen auf. Sie waren jedoch in der Mehrzahl der Fälle mild und transient. Am häufigsten traten Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen in Extremitäten, Claudicatio- und Angina pectoris ähnliche Beschwerden, Bauchkrämpfe und Schwindel auf. Dennoch brachen 32% der Patienten, darunter nur einer der Männer, wegen der Begleitsymptome von Methysergid die Behandlung ab.

Nach 6 Monaten wurde eine Art Zwischenbilanz gezogen, in dem man Patienten verglich, die, in nicht-randomisierter Form, mit Methysergid, einem Placebopräparat, dem Serotoninantagonisten Cyproheptadin und mit Bellergal, einem Mischpräparat aus dem anticholinerg wirkenden Stoff Belladonna, Ergotamintartrat und Phenobarbital, versorgt worden waren (Tab. 7.11). Das in Bellergal® enthaltene Phenobarbital dient der Reduktion von nervösen Spannungs- und auch von Angstzuständen. Bei Cyproheptadin handelt es sich um eine trizyklische Verbindung, die antagonistisch an den Serotonin- und auch an den Histamin-H₁-Rezeptoren wirkt. In der Behandlung der Migräne spielt das Medikament kaum noch eine Rolle (SILBERSTEIN 2000), gelegentlich wird es noch zur Therapie der Urtikaria dann eingesetzt, wenn Antihistaminika keinen Erfolg brachte (LEE und MAIBACH 2001). Mit einer Besserungsrate von 64% war Methysergid den anderen Medikamenten signifikant und dem Placebopräparat hochsignifikant überlegen. Die Nebenwirkungen unter Cyproheptadin waren weniger gravierend als unter Methysergid, obwohl in beiden Gruppen 8% der Patienten derentwegen die Therapie abbrechen mussten.

Tab. 7.11 Vergleich verschiedener Medikamente untereinander sowie mit einem Placebopräparat (CURRAN & LANCE 1964)

| Therapieerfolg | Placebo | Methysergid | Cyproheptadin | Bellergal® |
|-----------------------|----------|-------------|---------------|------------|
| kopfschmerzfrei | 1 (2%) | 35 (24%) | 15 (15%) | 18 (10%) |
| essentiell gebessert* | 9 (18%) | 61 (40%) | 31 (31%) | 42 (24%) |
| keine Besserung | 40 (80%) | 41 (28%) | 46 (46%) | 114 (66%) |
| Abbruch | 0 | 13 (8%) | 8 (8%) | 0 |
| n | 50 | 150 | 100 | 174 |

*bei Patienten mit ≥ 3 Kopfschmerzattacken/Monat ohne genauere Definition

Über die Behandlung von 500 Kopfschmerzpatienten unterschiedlichster Genese mit Methysergid berichtet GRAHAM (1964). Die Tatsache, keine placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt zu haben, glaubt der Autor durch seine überaus sorgfältige Dokumentation kompensieren zu können, die eine realistische Evaluation der Häufigkeit und Intensität der Kopfschmerzen zulasse. Patienten mit vaskulärem Kopfschmerz schnitten deutlich besser ab als solche, bei denen muskuläre Verspannungen oder nicht zu spezifizierende Faktoren eine Rolle spielten. *In toto* profitierten 76% der Clusterpatienten

von Methysergid, 50% gaben ein gutes Behandlungsergebnis an (Tab. 7.12). Die Bewertungskriterien entsprachen denen, die der Autor schon in seiner Studie aus dem Jahr 1960 genommen hatte. Die relativ hohe Nebenwirkungsrate wird einerseits damit erklärt, dass die Patienten über den experimentellen Charakter des neuen Medikamentes informiert worden seien, andererseits darauf zurückgeführt, dass in vielen Fällen dessen Dosis zu hoch war. GRAHAM empfiehlt, diese auf maximal 8 mg pro Tag zu limitieren. Ungefähr 20% aller Patienten brach die Behandlung aufgrund der Nebenwirkungen ab.

Tab.7.12 Ergebnisse der Methysergidtherapie bei verschiedenen Kopfschmerztypen (GRAHAM 1964)

| Kopfschmerztypen | n | gut | gut/ befriedigend | befriedigend | befriedigend/ schlecht | schlecht | Evaluation nicht komplett | keine Eva- luat-ion | Ø Therapie- dauer in Monaten |
|---------------------------------|-----|-----|----------------------|--------------|---------------------------|----------|---------------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| klassische Migräne | 19 | 21% | 21% | 11% | - | - | 21% | 26% | 9 |
| allgemeine Migräne | 236 | 32% | 24% | 20% | 3% | 6% | 8% | 5% | 11 |
| allgem. Migräne + Hypertonie | 36 | 56% | 5% | 14% | 5% | 8% | 11% | - | 11 |
| Clusterkopfschmerz | 90 | 50% | 16% | 10% | 7% | 10% | 2% | 5% | 5 |
| Mischform | 65 | 17% | 6% | 17% | 11% | 29% | 15% | 5% | 10 |
| atyp. faciale Neuralgie | 8 | 12% | 12% | - | 25% | 38% | 13% | - | 7 |
| Spannungskopfschmerz | 33 | 12% | 6% | 3% | 6% | 27% | 33% | 12% | 3 |
| verschiedene andere Typen | 13 | 15% | - | - | - | 23% | 31% | 31% | 4 |
| n | 500 | | | | | | | | |
| Ø | | 33% | 17% | 14% | 6% | 12% | 11% | 7% | 9 |

KRABBE (1989) führte eine prospektive Untersuchung an 42 Clusterpatienten durch, von denen 16 an episodischem, 14 an primär chronischem und 12 an sekundär chronischem Clusterkopfschmerz litten. Die verabreichte Initialdosis lag bei 1mg Methysergid mit Steigerung um 1 mg alle 2 Tage bis zu einer Maximaldosis von 9 bis 12 mg pro Tag. Die prophylaktisch wirksame Effektivdosis wurde angegeben mit einer kopfschmerzfreen Episode von 14 Tagen, bevor die Dosis wieder langsam reduziert wurde. Hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie zeigte sich in allen drei Gruppen kein statistisch relevanter Unterschied. Insgesamt gaben nur 13 Patienten ein gutes bzw. sehr gutes Ergebnis an. Da zwei von diesen jedoch wegen den Nebenwirkungen das Medikament letztlich absetzten, konnte *in toto* nur in 26% der Studienpatienten von einem wirklichen Therapieerfolg

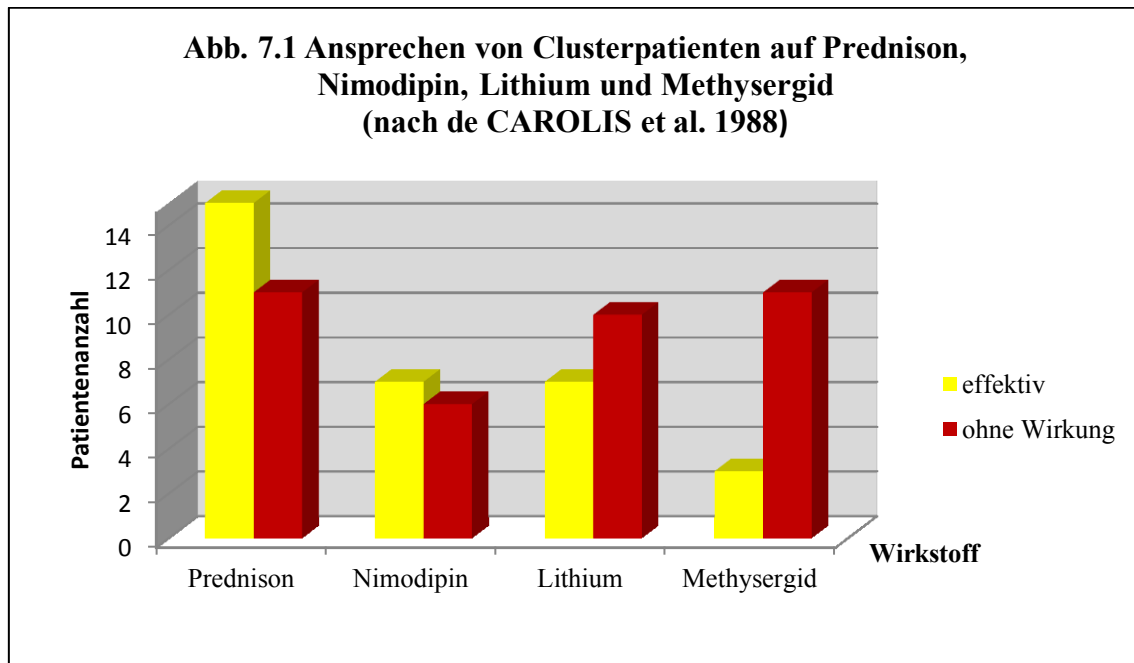
gesprochen werden (Tab. 7.13). Abschließend wird festgestellt, dass die Untersuchung eine limitierte Wirkung von Methysergid sowie die Notwendigkeit weiterer kontrollierter klinischer Studien gezeigt habe. Eine genaue Definition bezüglich der Untergliederung der Effektivität, wurde in der aufgeführten Arbeit nicht vorgenommen.

| Tab. 7.13 Therapieerfolg mit Methysergid bei 42 Clusterpatienten (KRABBE 1989) | | | |
|---|---------------|------------------|-----------------|
| Clusterkopfschmerztyp | exzellent/gut | leicht gebessert | keine Besserung |
| episodisch | 5 | 5 | 6 |
| primär chronisch | 4 | 2 | 8 |
| sekundär chronisch | 4 | 4 | 4 |
| n | 13 | 11 | 18 |

Eine spanische Arbeitsgruppe verglich in zwei aufeinanderfolgenden Serien die prophylaktische Wirkung von Methysergid und Prednison auf den episodischen Clusterkopfschmerz (ALBERCA et al. 1989). Die ersten 25 Patienten erhielten 6 mg Methysergid pro Tag, die nächsten 25 Patienten wurden mit 60 mg Prednison, in seltenen Fällen mit 80 mg pro Tag, versorgt. Alle Patienten mussten in einem Tagebuch das Datum ihrer Anfälle, deren Frequenz sowie die Intensität des Schmerzes dokumentieren, das wöchentlich ausgewertet wurde, um den Zeitpunkt zu bestimmen, an dem die Therapie zu wirken begann. Die Resultate beider Gruppen zeigten keine statistischen Unterschiede, auch ließ sich weder mit Methysergid noch mit Prednison die Dauer der Anfälle verkürzen. Methysergid verursachte bei einem Patienten Schmerzen sowie eine schnelle Ermüdbarkeit beim Gehen. Die Autoren wollen den beiden Substanzen nicht grundlegend ihre Wirksamkeit absprechen. Sie fordern, da sie mit den derzeitigen Bewertungskriterien nicht einverstanden sind, definierte Richtlinien, um die Wirkung einer Substanz messbar machen zu können sowie prospektive randomisierte Doppelblindstudien.

Retrospektiv konnte eine italienische Autorengruppe mit Prednison, damals in der Prophylaxe Mittel der 1. Wahl, und dem Kalziumkanalblocker Nimodipin in mehr als 50% der Fälle die Clusteranfälle stoppen (de CAROLIS et al. 1988). Mit Lithiumkarbonat gelang dies nur in 40% der Fälle. Am schlechtesten schnitt Methysergid ab, hier lag die Erfolgsrate unter 30% (Abb. 7.1). Die Medikamente wurden über einen Zeitraum von 30 Tagen verabreicht, um dann kontinuierlich abgesetzt zu werden. Auf Nebenwirkungen

wurde nicht eingegangen, aber die Autoren deuteten mit Blick auf das Prednisolon Probleme bei einer längerfristigen Medikation an.



MUELLER et al. (1997) berichten, dass retrospektiv bei 95% ihrer 20 Clusterpatienten bereits eine Woche nach Verabreichung von Methylergometrin (\Rightarrow siehe Kapitel 5.6), dem Hauptmetaboliten des Methysergid, in der Dosis von 3 mal 0,2 mg pro Tag die Anfallshäufigkeit um mehr als 50% gesenkt werden konnte. Bei 75% nahm auch innerhalb dieser Woche die Intensität der Kopfschmerzen ab, der Kopfschmerzindex sei von 3–4 auf 2–1 gesunken. Die Autoren räumen selbst ein, dass die geringe Patientenzahl und das Studiendesign den Aussagewert ihrer Untersuchung schmälern würden.

7.1.2 Kontrollierte Studien

Die erste placebokontrollierte Doppelblindstudie von Methysergid wurde von LANCE et al. im Jahre 1963 durchgeführt. Sie bezeichneten das Horton-Syndrom entsprechend der damaligen Nomenklatur noch als eine Variante der Migräne. In Anführungszeichen fügten sie den Begriff "*cluster headache*" hinzu. Die Autoren verglichen in zwei parallel laufenden Studien – kontrolliert und doppelblind sowie unkontrolliert – an insgesamt 200

Patienten die Wirkung von Methysergid gegen Placebo (Tab. 7.14). Die kontrollierte Doppelblindstudie wurde nur bei den 90 Patienten durchgeführt, die an Migräne litten.

Tab. 7.14 Resultate der Methysergidstudie von LANCE et al. (1963)

| Klassifikation des Therapieerfolges | kontrollierte Studie n = 90 | | kontrolliert plus unkontrolliert n = 200 | |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------|---|-------------|
| | Placebo | Methysergid | Placebo | Methysergid |
| kopfschmerzfrei | 1 (3%) | 16 (28%) | 1 (2%) | 35 (24%) |
| substantiell gebessert | 6 (18%) | 22 (39%) | 9 (18%) | 61 (40%) |
| keine Besserung | 25 (73%) | 10 (18%) | 34 (68%) | 37 (25%) |
| verschlechtert | 2 (6%) | 2 (4%) | 6 (12%) | 4 (3%) |
| Abbruch wegen NW | – | 6 (11%) | – | 13 (8%) |
| Patientenzahl | 34 | 56 | 50 | 150 |

Die sieben Clusterpatienten befanden sich ausschließlich in dem Patientenkollektiv, das unkontrolliert untersucht wurde. Von diesen gaben 5 eine substantielle Besserung an, die Häufigkeit der Anfälle sowie die Intensität der Schmerzen waren deutlich zurückgegangen. Die beiden anderen Patienten blieben aufgrund der ausbleibenden Verbesserung weiterhin im täglichen Leben erheblich eingeschränkt.

Eine weitere frühe Doppelblindstudie mit Methysergid und einem Placebopräparat wurde 1964 von SHEKELLE und OSTFELD an 18 Patienten realisiert. Von diesen waren 16 an einer allgemeinen, einer an einer klassischen Migräne und ebenfalls nur einer an Clusterkopfschmerz erkrankt. Die Patienten wurden zunächst 5 Wochen mit Methysergid und danach weitere 5 Wochen mit einem Placebo behandelt. Der Clusterkopfschmerzpatient profitierte deutlich von Methysergid. Während der Zeit, in der er dieses Mittel einnahm, beklagte er an 3 Tagen, in der Placebophase anschließend an 8 Tagen seine Kopfschmerzen. Insgesamt beendeten lediglich 13 Patienten beide Phasen der Studie, zwei von ihnen brachen die Studienteilnahme ab, weil die Mittel – einmal handelte es sich um Methysergid, einmal um ein Placebo – keine Wirkung zeigten. Die beiden Autoren räumen die geringe Aussagekraft ihrer Untersuchung ein und empfehlen weitere Studien.

Die ersten randomisierten Untersuchungen mit dem Medikament Methysergid in Europa wurden von SOUTHWELL et al. (1964) sowie von PEDERSEN und MØLLER (1966) durchgeführt. Beide Arbeitsgruppen berücksichtigten jedoch keine Clusterpatienten. SOUTHWELL et al. stellten eine Reduktion der Migräneanfälle von 30% fest, während in der Studie von PEDERSEN und MØLLER 57% der Patienten einen Rückgang der Kopfschmerzattacken von mehr als 50% angab, in der Placebogruppe lag diese Rate mit 27% immer noch relativ hoch.

In einer vergleichenden Doppelblindstudie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der prophylaktischen Wirkung von Pizotifen und Methysergid (FORSSMANN et al. 1972). Es wurden 17 Patienten untersucht, von denen 9 an einer Migräne ohne Aura und 7 an einer klassischen Migräne mit Aura litten, lediglich ein Patient hatte einen Clusterkopfschmerz. Die Studie lief über 26 Wochen, während dieser Zeit führten die Patienten ein tägliches Kopfschmerzprotokoll. In einer Baselinephase von 6 Wochen erhielten die Patienten keine prophylaktische Medikation. Die verbliebenen 20 Wochen wurden in eine zweite und dritte Studienperiode à 10 Wochen aufgeteilt. In der zweiten Periode erhielten die Patienten randomisiert Pizotifen oder Methysergid, in der dritten erfolgte ein Cross-over. Es konnte, was die Anzahl der Schmerzattacken betrifft, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der ersten und jeweils den beiden folgenden Perioden, in denen die Prophylaxe stattfand, festgestellt werden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Prophylaktika selbst. Vollständige Anfallsfreiheit konnte mit Pizotifen in einem Fall, mit Methysergid in drei Fällen erreicht werden. Auch der Kopfschmerzindex konnte mit den beiden Medikamenten signifikant gesenkt werden, zwischen denen selbst jedoch keine signifikanten Unterschiede bestanden. Der Kopfschmerzindex wurde ermittelt aus der Anzahl der Kopfschmerzattacken multipliziert mit der Schmerzintensität (leicht=1, mittel=2, schwer=3). Die Dauer der Kopfschmerzattacken ließ sich senken. Im Vergleich zur Baseline erreichte der Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz. Die Intensität der Kopfschmerzen wurde in allen drei Untersuchungsperioden nur leicht gesenkt. Das Resultat des einzigen Clusterkopfschmerzpatienten wird nicht getrennt ausgewiesen und bleibt somit offen. Unter Pizotifen gaben 18 Patienten, unter Methysergid 24 Patienten Nebenwirkungen wie Schwindel, Erbrechen, Diarrhoe oder eine Gewichtszunahme an. Depressiv fühlten sich 3 Patienten, während sie Methysergid einnahmen.

HERRMANN et al. (1977) verglichen in einer randomisierten multizentrischen-Doppel-Blindstudie die Wirkung von Lisurid mit der vom Methysergid über einen Zeitraum von 3 Monaten. Von den 126 Patienten, die Lisurid erhielten, litten 7 an Clusterkopfschmerz, unter den mit Methysergid versorgten 120 Probanden befanden sich 4 Clusterkopfschmerzpatienten.

Eine Reduktion der Anfallsfrequenz von 50% oder mehr wurde als Kriterium für die Wirksamkeit des untersuchten Mittels zu Grunde gelegt. Es zeigte sich bei 53% der mit Lisurid und bei 51% der mit Methysergid versorgten Patienten eine Besserung. Zwischen beiden Patientengruppen bestand kein statistischer Unterschied im Behandlungserfolg, jedoch fiel die Rate der Nebenwirkungen unter Methysergid deutlich höher aus und musste besonders dann, wenn Übelkeit und Erbrechen auftraten der Grund, die Behandlung abgebrochen werden (Tab. 7.15).

Tab. 7.15 Prozentsatz der Patienten, die wegen der Nebenwirkungen von Lisurid bzw. Methysergid die Studie abbrechen mussten (HERRMANN et al. 1977)

| Nebenwirkungen | Lisurid | Methysergid |
|-------------------------------|---------|-------------|
| Übelkeit | 5,4% | 17% |
| Erbrechen | 1,5% | 14,6% |
| Schwindel | 2,3% | 13% |
| Myalgie oder Neuralgie | - | 4,9% |
| Pektanginöse Beschwerden | - | 2,4% |
| Parästhesien | 0,8% | 4,1% |
| gastrointestinale Beschwerden | 4,6% | 8,1% |

7.1.3 Methysergid-Studien im Blickpunkt der Leitlinien der International Headache Society

Im Jahre 1995 veröffentlichte die *IHS* auch Leitlinien für die Durchführung kontrollierter klinischer Studien zur medikamentösen Therapie bzw. zur Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes (LIPTON et al. 1995). Als Modell dienten die bereits existierenden Leitlinien für Studien bei Migräne, wie sie bereits im Jahre 1991 von der *IHS* konzipiert

und veröffentlicht worden waren. Sinn und Zweck dieser Leitlinien bestehen darin, qualitativ hochwertige, kontrollierte klinische Studien zu initiieren, deren Konzept zu standardisieren und letztlich auch deren Durchführung und Evaluation zu erleichtern. Es werden *expressis verbis* prospektiv randomisierte, placebo-kontrollierte und überkreuzte Doppelblindstudien mit einer aussagekräftigen Anzahl an Probanden gefordert, denn allein solche Studien können in überzeugender Weise die Effektivität einer jeden medikamentösen Therapie belegen.

Das klinische Bild des Clusterkopfschmerzes und der natürliche Verlauf des Leidens zeigen Merkmale, die das Studiendesign ebenso beeinflussen wie die Tatsache, dass zwischen akuter und prophylaktischer Behandlung unterschieden werden muss. Die Akutbehandlung zielt darauf ab, die Dauer der Attacken zu verkürzen und die Intensität des Schmerzes zu senken. Akute Schmerzattacken setzen aber spontan ein, verlaufen zuweilen untypisch und dauern in Regel weniger als eine Stunde an, wodurch die Studienplanung erheblich erschwert wird. Diese muss folglich sensibel genug geplant und durchgeführt werden, damit sich anbahnende Schmerzattacken früh erkannt werden und die Therapie rasch einsetzen kann.

Problematisch ist auch, dass die Lebensprävalenz der Erkrankung bei etwa 0,07% liegt, weshalb sich die meisten aller Betroffenen zu einem gegebenen Zeitpunkt außerhalb einer Clusterperiode befinden werden (D'ALESSANDRO et al. 1986). Es wird zu Recht kritisiert, dass in der Vergangenheit die Teilnehmerzahl von Methysergidstudien zu gering war, um statistisch aussagekräftige Daten gewinnen zu können. Die Erkrankung ist selten, selbst in Form einer Multizenterstudie wird es daher schwer fallen, eine größere Anzahl von Probanden zusammenzustellen (MOORE 2002). Das gilt ganz besonders für die chronische Form, die nur 10–20% aller Clusterkopfschmerzpatienten betrifft. Die präventiven Maßnahmen erfolgen auf einer täglichen Basis, hauptsächlich um die Frequenz der Schmerzattacken zu minimieren. Studienergebnisse, die bei episodischem Kopfschmerz erzielt wurden, dürfen nicht verallgemeinernd auf die Prophylaxe übertragen werden und umgekehrt. Wenn sich die Akut- im Vergleich zur Basismedikation als effektiv erwiesen hatte, bleibt immer noch die Frage offen, ob dieser Therapieerfolg dem verabreichten Präparat zuzuschreiben ist oder dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Aus diesem Grund wird empfohlen, vergleichende Studien zur Prophylaxe von Clusteranfällen stets placebokontrolliert und multizentrisch durchzuführen (LIPTON et al. 1995).

Neben allgemeinen Hinweisen, z. B, ethischer Natur, die sich an den Helsinki-II-Erklärungen richten, und generellen Anmerkungen, die die Durchführung kontrollierter klinischer Medikamentenstudien betrifft, werden in drei Komplexen die für solche Untersuchungen notwendigen Fragestellungen und die zu erhebenden Daten festgelegt (Tabelle 7.16).

Tabelle 7.16 Leitlinien der IHS zur Durchführung von kontrollierten Medikamentenstudien beim Clusterkopfschmerz (LIPTON et al. 1995)

| Komplex | Kriterien |
|--------------------------|---|
| 1. Auswahl der Patienten | 1.1 Definition von Clusterkopfschmerzen 1.2 Intermittierende Kopfschmerzen 1.3 Frequenz und Dauer der Kopfschmerzattacken 1.4 Zeitraum seit Beginn der Clusterperioden 1.5 Alter bei Beginn der Krankheit 1.6 Alter, in dem die Therapie begann 1.7 Geschlecht des Patienten 1.8 Begleitmedikation 1.9 Ausschlusskriterien |
| 2. Studiendesign | 2.1 Blindversuch 2.2 Placebokontrolle 2.3 gekreuzte versus parallele Studie 2.4 Risikofaktoren 2.5 Randomisierung 2.6 Dauer der prophylaktischen Behandlungsperioden 2.7 Dosierung des Medikamentes 2.8 Anwendungsmodus 2.9 Zeitpunkt der Verabreichung des Medikamentes 2.10 Therapiefrequenz bei akuten Clusteranfällen 2.11 Anzahl der zu behandelnden Attacken 2.12A Abbruch der akuten Therapie 2.12B Symptomatische Behandlung während der Prophylaxe 2.13 Kontrolluntersuchungen (nach der akuten Therapie) |
| 3. Evaluation | 3.1 Dokumentationsbogen 3.2 Intensität der Kopfschmerzen 3.3 Zeitpunkt der nennenswerten Erleichterung von den Kopfschmerzen 3.4 Anfallsfrequenz 3.5A Hauptkriterium für den Therapieerfolg bei akuten Clusterkopfschmerzen 3.5B Hauptkriterium für die positive Wirkung der Prophylaxe 3.6 Autonome Begleitsymptome 3.7A Wechsel auf ein alternatives Medikament (<i>escape therapy</i>) |

| | |
|--------------|---|
| | 3.7B Symptomatische Therapie akuter Attacken während der Prophylaxe 3.8 Globale Evaluation des Therapieergebnisses |
| 4. Statistik | 4. Statische Auswertung der akuten Therapie |
| 5. Statistik | 5. Statistische Auswertung der prophylaktischen Maßnahme |

Der Versuch, die wenigen kontrollierten Studien, die sich bisher mit der klinischen Anwendung von Methysergid® beim Clusterkopfschmerz befasst haben, anhand der von der *IHS* festgelegten Leitlinien zu bewerten, muss angesichts der Fülle der Daten, die es zu erheben gilt, enttäuschend verlaufen. Das liegt zum einen daran, dass die entsprechenden Leitlinien erst sehr viel später, nämlich im Jahre 1995, erstellt wurden und zum anderen an der Tatsache, dass die wenigen kontrollierten und im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Studien älteren Datums sind und heutigen Anforderungen an klinische Studien nicht gerecht werden. Damals verließ man sich zu einem großen Teil auf die Meinung anerkannter Experten und auf retrospektiv gewonnene Erkenntnisse, erst langsam begann man damit, prospektive Studien zu planen. Hinzu kommt, darauf wurde bereits mehrfach hingewiesen, dass in der damaligen Zeit begriffliche Unklarheiten bestanden, in dem man den Clusterkopfschmerz als eine Variante der Migräne betrachtete. Die Auswahl der Patienten richtet sich laut der Leitlinien der *IHS* an den eigenen diagnostischen Kriterien. Diese wurden aber ebenfalls erst später durch das *Headache Classification Committee* determiniert. Letztlich wird die Aussagekraft der Studien dadurch beeinträchtigt, dass die Zahl der untersuchten Patienten viel zu gering war um valide statistische Auswertungen durchzuführen.

LANCE et al. (1963) hatten in ihrem Patientenkollektiv, das *in toto* 78 Patienten umfasste, 7 Patienten, die an Clusterkopfschmerzen litten. Diese wurden jedoch der unkontrollierten Gruppe zugeordnet. Eingeschlossen werden konnten Patienten, die an zwei oder mehr Kopfschmerzattacken pro Monat litten, die außerdem stark genug ausfielen, um im Berufs- oder täglichen Leben deutlich beeinträchtigt zu werden. Die Anzahl der Schmerzattacken betrug fünf pro Monat. Die Symptome des Clusterkopfschmerzes werden in typischer Form beschrieben, Angaben über die Dauer der Anfälle und Intensität der Schmerzen werden jedoch keine gemacht. Die Dokumentation der Therapie beschränkt sich auf die Angaben der Patienten, die mit den Begriffen kopfschmerzfrei, substanzielle Besserung, keine Besserung und Verschlechterung das Behandlungsergebnis selbst einschätzen

mussten. Eine substanzielle Besserung wurde dann erzielt, wenn die Frequenz der Kopfschmerzanfälle um 50% oder mehr gesenkt werden konnte. Allen Patienten wurden über den Zeitraum von einem Monat 3 x 2 Tabletten Methysergid à 2 mg pro Tag verabreicht, das zum Zwecke der Anfallsprophylaxe verabreicht wurde. In der placebokontrollierten Gruppe, in der sich, wie angeführt, kein Clusterkopfschmerzpatient befand, wurden Methysergid bzw. das Placebopräparat einen Monat lang verabreicht, um den Patienten dann nach seinem Wohlbefinden zu befragen. Im Anschluss daran wurde für einen weiteren Monat die Substanz gewechselt, wobei sich die Methysergid- und Placebotabletten optisch für den Patienten nicht unterscheiden ließen.

In einer doppelblinden Cross-over-Studie von SHEKELLE und OSTFELD (1964) wurden die 18 Patienten, 3 Männer, 15 Frauen, darunter nur ein einziger mit Clusterkopfschmerzen, über 5 Wochen mit 3 x 2 mg Methysergid bzw. einem Placebopräparat versorgt. Die Reihenfolge, in der die beiden Substanzen verabreicht wurden, erfolgte in randomisierter Form. Jeder Patient musste die tägliche Anzahl der Kopfschmerzattacken dokumentieren und wurde innerhalb von 10 Wochen fünf Mal nachuntersucht. Der einzige an Clusterkopfschmerz leidende Patient, der initial mit dem Placebopräparat behandelt wurde, beklagte vor Beginn der Prophylaxe 8 Schmerzattacken pro Tag. Im Verlaufe der Studie konnte unter Methysergid diese Frequenz dann auf 3 Anfälle pro Tag reduziert werden. Angaben zum Alter der Patienten, Dauer der Erkrankung, potentielle Begleitmedikation oder zu Aufnahme- bzw. Ausschlusskriterien finden sich nicht. In der Evaluation wird auch nicht auf die Intensität der Kopfschmerzen, den Zeitpunkt der Schmerzerleichterung oder die Kriterien, die zu einer Besserung führten, eingegangen. Was den Clusterkopfschmerz betrifft, hat die Studie bei einem einzigen Patienten keine Aussagekraft.

Auch in der Untersuchung von FORSSMAN et al. (1972), die zur Prophylaxe bei Migräne erfolgte, befindet sich ein einzelner Clusterkopfschmerzpatient. Alle 17 evaluierten Patienten erlitten mindestens 2 bis 3 Schmerzanfälle pro Monat. Initial wurde die Studie mit 22 Patienten gestartet, fünf von diesen mussten jedoch wegen einer mangelhaften Dokumentation im Vorfeld, Schwangerschaft, Sinusitis oder unerwünschter Nebenwirkungen ausgeschlossen werden. Die Untersuchung dauerte 26 Wochen, während derer die Patienten täglich Buch über die Frequenz ihrer Kopfschmerzen, deren Intensität und auch über zusätzlich eingenommenen Schmerzmittel führen mussten. Die Intensität des Schmerzes musste als leicht, mäßiggradig oder stark vom Patienten selbst eingeschätzt

werden. Einmal mehr fehlen jegliche Angaben zum Alter und Geschlecht der Patienten oder zur Dauer der Erkrankung. Die Untersuchung erfolgte als doppelblinde Cross-over-Studie, wobei in den ersten 6 Wochen, der sogenannten Phase 1, keine prophylaktischen Medikamente verabreicht wurden. Die folgenden 20 Wochen wurden in 2 Perioden gleicher Länge – Phase 2 und Phase 3 – aufgeteilt, in denen die Patienten randomisiert entweder 2–3 mg Pizotifen oder 4–6 mg Methysergid pro Tag bzw. umgekehrt erhielten. Alle Patienten wurden am Ende jeder Phase ambulant untersucht. Dabei wurden der Blutdruck, die Herzfrequenz und das Körpergewicht gemessen, ein Blutbild erstellt, Urinproben analysiert, sowie die Serum-Alanin-Aminotransferase und das Serum-Kreatinin bestimmt. Eine neurologische Untersuchung, ein Elektroenzephalogramm und Röntgenaufnahme des Schädels erfolgten vor Beginn der Studie. Im Rahmen der Evaluation wurden die durchschnittliche Anzahl der Kopfschmerzattacken, der durchschnittliche Kopfschmerzindex sowie die durchschnittliche Dauer der Kopfschmerzanfälle dokumentiert. Beide prophylaktischen Substanzen konnten mit derselben Effektivität die Zahl der Kopfschmerzattacken, nicht aber die Intensität der Schmerzen senken.

HERRMANN et al. (1977) strebten für ihre randomisierte Doppelblindvergleichsstudie ein Minimum von 100 Patienten für die beiden Probandengruppen an, die entweder mit Lisurid oder mit Methysergid zur Prophylaxe von Clusterkopfschmerzanfällen versorgt wurden. Dazu wurde eine Multizenterstudie arrangiert, für die insgesamt 246 Patienten aus Holland, Österreich und Deutschland rekrutiert wurden. Die Autoren dieser Studie führen die detaillierteste Datenerhebung durch. Die Anzahl der Patienten, deren Alter und Geschlecht, Kopfschmerztyp, Familienanamnese sowie die Anzahl der Kopfschmerzattacken pro Monat, die Dauer derselben und die Schmerzintensität werden präzise festgehalten. Die Anzahl der Studienteilnehmer, die an einem Clusterkopfschmerz litten, er wurde als Bing-Horton-Syndrome bezeichnet, ist mit 11 Probanden für beide Gruppen aber immer noch gering. Aufnahmekriterium waren regelmäßige schwere Kopfschmerzanfälle vom Migränetyp, die pro Monat mindestens zweimal auftraten. Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen, fortgeschrittener Arteriosklerose, koronarer Herzinsuffizienz, gravierender arteriellen Hypertonie, Thrombosen in den Beinvenen, renalen oder hepatischen Funktionsstörungen und schwangere Frauen wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und willigten in die Teilnahme ein. Die Prophylaxe mit Methysergid und Lisurid erstreckte sich

über einen Zeitraum von 3 Monaten. Während dieser Zeit wurden die Patienten in monatlichem Intervall zu ihren Schmerzanfällen, deren Frequenz, Dauer und Intensität befragt. Die Gründe für den Abbruch der Studie wurden sorgfältig dokumentiert. In der Hauptsache wurde das Medikament wegen seiner Nebenwirkungen abgesetzt, oder weil es keine Wirkung zeigte. Die Dokumentation der Therapieergebnisse beschränkt sich auf die Frequenz der Kopfschmerzattacken. Ein Medikament wurde dann als effektiv eingeschätzt, wenn mit der Prophylaxe deren Frequenz um 50% oder mehr reduziert werden konnte.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich alle kontrollierten Studien mit der Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes befassen, aber dennoch die Anzahl der untersuchten Patienten zu gering ist, um den klinischen Effekt von Methysergid sicher beurteilen und bewerten zu können. Beim Abgleich mit den Richtlinien der IHS, die sich in der Tabelle 7.16 aufgelistet finden, fällt die lückenhafte Erhebung von relevanten Daten ins Auge. Hinsichtlich des Studiendesigns kommen LANCE et al. (1963), SHEKELLE und OSTFELD (1964) sowie FORSSMAN et al. (1972) den Vorstellungen der IHS am nächsten. Warum letztere den eigentlichen Testphasen, Phase 2 und Phase 3, in der Methysergid und das Placebopräparat gekreuzt zur Anwendung kommen, noch eine 6wöchige Phase 1 vorangehen lassen, während der die Probanden gar keine Behandlung erfahren, wird nicht erläutert. In welcher Form die Patienten über die Studie aufgeklärt wurden und wie sie ihre Einwilligung an der Teilnahme gegeben hatten, wird, wenn überhaupt, in den Untersuchungen allenfalls marginal angesprochen. Die Kriterien, die für die Aufnahme in bzw. zum Ausschluss von der Studie sprechen, werden gar nicht oder nur unvollständig dargelegt. Eine Ausnahme macht hier die Arbeit von HERRMANN et al. (1977). Auch anamnestische Daten zum Charakter der Erkrankung – Dauer, Häufigkeit und Schwere der Anfälle – und die Evaluation werden hier, im Gegensatz zu den anderen Untersuchungen, relativ genau und umfangreich dokumentiert. Der Forderung der IHS, die Prophylaxe mindestens 2 Wochen durchzuführen und die Dosierung des Methysergid zu dokumentieren, kommen alle Autoren nach. Eine monatliche Nachuntersuchung wurde von HERRMANN et al. (1977) durchgeführt, anlässlich welcher die Patienten zu ihren Beschwerden befragt wurden. SHEKELLE und OSTFELD (1964) hielten ihre Patienten dazu an, täglich über die Anzahl ihrer Kopfschmerzattacken Buch zu führen. FORSSMAN et al. (1972) untersuchten ihre Probanden jeweils am Ende jeder der 3 Studienphasen und forderten ihre Patienten ebenfalls dazu auf, täglich Protokoll über die Anzahl der Schmerzanfälle und die Intensität der Kopfschmerzen zu führen.

Keine der hier angeführten Studien erfüllt die statistischen Anforderungen der IHS im Sinne der Durchführung von Seiten der Studienqualität zur Untersuchung einer prophylaktischen Medikation. Parallel angelegte Studien lassen sich entweder so durchführen, dass ein Vergleich der Untersuchungsgruppen während der Behandlungsperioden erfolgt, oder, was sicherlich mehr Aussagekraft hat, dass gruppenbezogenen Änderungen von der Ausgangsbasis verglichen werden. In parallelen Untersuchungen sollte zusätzlich noch der Basiswert als eine Kovariante untersucht werden. Bei abweichenden Ergebnissen wird die Angabe von Konfidenzintervallen empfohlen, um im vollen Umfang über die Studienergebnisse informieren zu können. Die Feststellung, dass zwei Präparate einen vergleichbaren Effekt ausüben, ist ohne die Angabe von Konfidenzintervallen wissenschaftlich nicht zu akzeptieren (LIPTON et al. 1995).

Zu fordern sind letztlich prospektiv randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studien z.B. im Crossover Design mit einer aussagekräftigen Anzahl an Probanden. Einen Ansatz in diese Richtung findet sich bei den Arbeiten von SHEKELLE und OSTFELD (1964) und von FORSSMAN et al. (1972). Wenn zwei wirksame Substanzen miteinander verglichen werden, sollte nach den Leitlinien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft zusätzlich noch eine Placebogruppe erstellt werden, eine Forderung, der HERRMANN et al. (1977) insofern nicht nachkommen, als sie lediglich Lisurid und Methysergid miteinander vergleichen. Sie waren jedoch die einzigen, die eine Multizenterstudie durchführten. Aus ethischen Gründen, das sei abschließend erwähnt, muss angesichts der Schwere der Symptome, von dem zu überprüfenden Präparat eine deutliche Besserung der Beschwerden bzw. eine sinnvolle Prophylaxe zu erwarten sein. Ist das nicht der Fall, darf den Patienten die Teilnahme an einer solchen Studie nicht zugemutet werden (LIPTON et al. 1995).

7.1.4 Leitlinien und Therapieempfehlungen

Sowohl in den Leitlinien der DGN als auch in den Leitlinien der *EFNS* findet sich Methysergid als Mittel der 2. Wahl zur Prävention von Clusteranfällen wieder. Die *EFNS* beklagt das Fehlen placebokontrollierter Doppelblindstudien zur Wirksamkeit von Methysergid, die je nach Untersuchung zwischen 20 und 73% liege, außerdem war das Mittel beim episodischen Clusterkopfschmerz effektiver als beim chronischen (EVERS et al. 2011, MAY et al. 2006).

Nach deren Erfahrung liegt die erforderliche Dosis von Methysergid normalerweise bei 4–8 mg pro Tag, maximal sollten täglich 12 mg Methysergid verabreicht werden, wobei initial mit einer Dosis von 1 mg begonnen werden sollte, um diese dann sukzessive zu erhöhen. Die Gefahr der medikamenteninduzierten retroperitonealen oder pulmonalen Fibrosen – kardiale Fibrosen werden nicht erwähnt – wird als gering eingeschätzt, sie sei aber ernst zu nehmen. Aus diesem Grunde sei die kontinuierliche Gabe von Methysergid zwingend auf einen Zeitraum von 6 Monaten zu beschränken (EVERS et al. 2011). Die DGN empfiehlt 8–12 mg Methysergid pro Tag über die Dauer von ebenfalls maximal 6 Monaten und weist darauf hin, dass dieses Medikament nur über internationale Apotheken zu erhalten ist.

7.2 Methylergometrin

Es wurde auch der Versuch unternommen, Methylergometrin, den Hauptmetaboliten von Methysergid, zur Prophylaxe von Migräne- und Clusteranfällen einzusetzen. Die Indikation für dieses Mittel beschränkt sich heute auf die Geburtshilfe, in der Methylergometrin ausschließlich *post partum* appliziert wird, um durch induzierte Uteruskontraktionen postpartale Blutungen zu stillen und um die Involution der Gebärmutter zu unterstützen. In einer unkontrollierten Pilotstudie mit 20 Patienten mit episodisch verlaufendem Clusterkopfschmerz wurde eine Attackenreduktion bei 19 von 20 Patienten um über 50% bereits nach kurzer Einnahme festgestellt (MÜLLER et al. 1997).

In einer Bewertung der Wirkung gaben 73% der Patienten nach Gabe von Methylergometrin eine Besserung an. Auf der visuellen Analogskala betrug die durchschnittliche Schmerzreduktion 64,3% (GRAFF-RADFORD u. BITTAR 1993). Die Rate der Nebenwirkungen war mit 40% relativ hoch, die meisten Symptome wie epigastrische Beschwerden, Krämpfe, Taubheit in den Extremitäten oder Gewichtszunahme fielen aber leicht aus.

8 Diskussion

Methysergid wurde im Jahre 1959 von SICUTERI zum ersten Male klinisch erprobt. Seit dieser Zeit, seit mehr als einem halben Jahrhundert, ist dieses Medikament, das man durchaus als ein effektives Prophylaktikum schätzt, in der entsprechenden Fachliteratur

nahezu immer wieder als Therapieoption angeführt und auch in die Leitlinien aufgenommen worden (MAY et al. 2005, KOEHLER und TFELT-HANSEN 2008, SILBERSTEIN 1998).

8.1 Klinische Bedeutung von Methysergid in der Literatur

Aufgrund intensiver Forschung wurden sukzessiv Leitlinien zur Therapie und Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes erarbeitet und ein aktuelles therapeutisches und präventives Regime erstellt. Mittel der 1. Wahl zur Anfallsprophylaxe beim Clusterkopfschmerz ist Verapamil, aber auch die Kortikoide gehören dazu (Tab. 8.1). Mittel der 2. Wahl sind Lithium, Topiramat und Methysergid (DGN, IHS, GAUL et al. 2011b, HALKER et al. 2010, MATHARU et al. 2003, MAY et al. 2006b). In der erwähnten Untersuchung von van ALBOM et al. (2009) rangiert Methysergid mit 31% als Mittel der 2. Wahl gleich hinter Lithium, das in 35% der Patienten eingesetzt wurde. Auch in meiner Befragung liegt Deseril® gleichauf mit Topiramat als Mittel der 2. Wahl an zweiter Stelle. Andere Medikamente wie Pizotifen, Valproinsäure oder Ergotamintartrat spielen kaum noch eine Rolle. MAY et al. (2005) differenzieren insofern, als sie Methysergid bei der episodischen Form des Clusterkopfschmerzes als Mittel der 2. Wahl bezeichnen, bei der chronischen Form hingegen als Medikament der 3. Wahl.

Tab. 8.1 Therapieempfehlungen Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes

| | Medikament | Dosierung pro Tag |
|--------------------|---|--|
| Mittel der 1. Wahl | Verapamil Prednisolon, Methylprednisolon | bis 560 mg 100 mg |
| Mittel der 2. Wahl | Lithium Topiramat Methysergid | 600 – 1.800 mg 10 – 200 mg 8 – 12 mg |

8.2 Evidenz für den Einsatz von Methysergid aus klinischen Studien

Die Evidenzlage ist unbefriedigend, zu Recht wird kritisiert, dass Methysergid generell als wirksam eingeschätzt wird, obwohl kontrollierte doppelblinde Studien fehlen (ALBERCA

et al. 1989). Neunzehn der hier analysierten Studien stammen aus den Jahren 1959 bis 1964, zwei weitere aus den Jahren 1972 und 1977, eine Untersuchung aus dem Jahr 1988, zwei aus dem Jahr 1989. Zwar ist das Alter der Studien kein Qualitätsmerkmal an sich, jedoch werden heute andere Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien und die resultierende Datenqualität gestellt.

In der Untersuchung von MÜLLER et al. aus dem Jahr 1997 wurde nicht Methysergid selbst, sondern dessen Metabolit Methylergometrin erprobt. Der Großteil der Studien wurde also vor fast mehr als 50 Jahren durchgeführt, seit nunmehr 22 Jahren wurde Methysergid kein einziges Mal in den in vielen Publikationen geforderten klinischen Studien untersucht. Die Untersuchungen sind zum weitaus größten Teil offen, die alten Arbeiten aus den 1960er Jahren legen den Schwerpunkt auf die Migräne und erfüllen nicht die Anforderungen, die heute von evidenzbasierten Untersuchungen erwartet werden. Ein weiteres Problem stellen neben dem Studiendesign die geringe Zahl an Patienten sowie die unterschiedlichen und zum Teil sehr unpräzise formulierten Kriterien dar, nach denen der Therapieerfolg bewertet wurde. Zumeist beschränken sich die Aussagen auf die Frequenz der Clusteranfälle und auf die Intensität der Schmerzen.

In vier Studien liegt die Zahl der Clusterkopfschmerzpatienten unter 4, in insgesamt 11 Arbeiten wird über weniger als 10 Patienten berichtet, das bedeutet im Durchschnitt 4,7 Patienten pro Untersuchung. SHEKELLE & OSTFELD (1964) und FORSSMAN et al. (1972) berichten über je einen einzigen Clusterkopfschmerzpatienten. In der Nachuntersuchung von SICUTERI (1959) finden sich zwei, in der von FRIEDMAN (1960) drei, in der von EKBOM (1962) vier sowie in den Arbeiten von HARRIS (1961) und PICHLER u. SZLEMKEWYCZ je 5 Clusterkopfschmerzpatienten, so dass die klinische Beurteilung des Medikamentes kaum möglich ist, auch wenn SICUTERI, HARRIS und SHEKELLE & OSTFELD ausnahmslos über gute Resultate berichten. Interessant ist das Vorgehen von HALE und REED (1962), die die geringe Anzahl von 8 Clusterpatienten verfolgt haben. Neben der Reduktion von Anzahl und Frequenz der Anfälle bewerten sie den therapeutischen Erfolg auch an der individuellen Reduzierung der Dosis des gleichzeitig mit dem Methysergid eingenommenen Ergotamins. Eine Kontrollgruppe berichten auch sie nicht. FRIEDMAN und LOSIN (1961) behandelten 176 Patienten mit vaskulärem Kopfschmerz, 21 von diesen litten an Clusterkopfschmerz. Dreißig weitere Kopfschmerzpatienten wurden ohne Randomisierung mit einem Placebo versorgt, wie viele von diesen an Clusterkopfschmerz litten, wird leider nicht angegeben.

Das Methysergid zeigte bei den Cluster- einen deutlich besseren Effekt als bei den Migränepatienten, dem Placebo war es in beiden Gruppen deutlich überlegen. Die Besserungsrate der Clusterpatienten lag mit 71%, bezogen auf die deutliche Abnahme von Frequenz und Intensität der Schmerzattacken, in dem Bereich anderer Studien. Alle 8 Patienten von ABBOTT (1962) besserten sich, 6 gaben ein exzellentes Ergebnis an. ROOKE et al. (1962) weisen in ihrer offenen Studie mit 90 Clusterkopfschmerzpatienten eine hohe Fallzahl auf, wobei sie zwischen einem Cluster-Horton-Syndrom (49 Patienten) und einem chronischen Horton-Syndrom (25 Patienten) unterscheiden, von denen insgesamt 57 ein gutes bzw. zufriedenstellendes und lediglich 5 Patienten ein schlechtes Resultat angaben. Dreizehn Clusterkopfschmerzpatienten bekamen nach Abschluss der Studie ohne Randomisierung ein Placebopräparat verabreicht, zwölf Patienten verschlechterten sich in der Folge, einer wies einen *status idem* auf. Auch PICHLER und SZLEMKEWYCZ (1963) berichten über eine geringe Anzahl von Patienten, nämlich 5 Clusterkopfschmerzpatienten, unter denen sich kein Therapieversager befand. Die Bewertung mit sehr gut und mäßig gut ist sehr vage formuliert und lässt Spielraum für Interpretationen zu, wodurch der Wert der Nachuntersuchung in Frage gestellt wird.

LOVSHIN kann im Jahre 1963 auf die für die ungewöhnlich hohe Anzahl von 159 mit Methysergid behandelten Patienten zurückblicken. Immerhin besserten sich *in toto* 77% dieser Patienten, 69% gaben sogar eine substantielle Besserung an. Kriterien, die man als Zeichen einer Besserung interpretieren kann, werden nicht angeführt, wodurch sich der Aussagewert dieser Studie stark reduziert.

Auch in den offenen Studien von MacGREGOR (1963) und GRAHAM (1964) werden wirklich fassbare Kriterien, nach denen eine Besserung der Kopfschmerzattacken bewertet wird, nicht angeführt. Beide Untersuchungen leiden außerdem unter dem offenen Studiendesign, das GRAHAM durch seine minutiösen Verlaufskontrollen kompensiert sieht. MacGREGOR stellt bei seinen 10 Patienten eine Besserung in 90% der Fälle fest, GRAHAM bei seinen 20 Patienten eine solche in 80% der Fälle.

In der Synopsis ließ sich in den frühen Arbeiten bei der Migräne in 61,1% und beim Clusterkopfschmerz in 72,5% der Fälle eine deutliche Besserung konstatieren (CURRAN et al. 1967). Eine solche Besserungsrate würde uneingeschränkt für das Medikament sprechen, wenn nicht die aufgeführten methodischen Schwächen der Studien gravierend wären; weiterhin müssen die potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen bedacht

werden. Mit einer Ausnahme handelt es sich bei allen Arbeiten um offene Studien, lediglich die Untersuchung von LANCE u. CURRAN aus dem Jahre 1963 entspricht einer kontrollierten doppelblinden Studie.

HERRMAN et al. (1977) waren mit einer Besserung von 52% ihrer 11 Patienten mit dem Medikament nicht zufrieden und empfahlen weitere Studien. Retrospektiv schnitt Methysergid im Vergleich zu Prednison, Nimopidin und Lithium deutlich am schlechtesten ab, es wirkte nur in weniger als 30% der Fälle. Zu einem ebenfalls negativen Ergebnis kommen KRABBE et al. (1989), nur 26% ihrer 42 nachuntersuchten Patienten gaben eine wirkliche Besserung ihrer Clusteranfälle an. Dreizehn Patienten zeigten ein exzellentes oder gutes Ergebnis, 11 weitere berichteten über eine allenfalls leichte Besserung. ALBERCA et al. (1989) konnten mit Methysergid die Clusterperioden nicht verkürzen, vermutlich deshalb nicht, weil sie das Präparat zu spät verabreichten, nämlich dann, wenn sich der Patient gerade in einer solchen Periode befand.

Die Rate des sehr breiten Spektrums an Nebenwirkungen liegt zwischen 20 und 45% (\Rightarrow Tab. 5.1). Zumeist werden die Symptome als eher milde beschrieben und bilden sich mit Absetzen des Medikamentes zurück. Vor allem führten Übelkeit und Erbrechen aufgrund der damit verbundenen deutlichen Beeinträchtigung des Wohlbefindens zum Abbruch der Therapie. ROOKE et al. (1962) beobachteten bei 36 von insgesamt 132 Patienten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Schwächegefühl, Muskelkrämpfe, oder eine depressive Stimmungslage, 13 von ihnen brachen daher die Studie ab. In der Untersuchung von CURRAN & LANCE (1964) beklagten 45% aller 320 Patienten Nebenwirkungen. Am häufigsten fühlten sie sich durch die durch eine Vasokonstriktion verursachten Beschwerden belastet und setzten das Medikament entsprechend häufig ab. Unter den 500 Patienten von GRAHAM et al. (1964) erlitten 35 Symptome einer peripheren arteriellen Insuffizienz, wobei in 24 Fällen die tägliche Dosis von Methysergid 8 mg überstieg. Vier Patienten beklagten pektanginöse Beschwerden, sechs berichteten über Haarausfall, der aber bei den 5 Patienten, die dennoch das Mittel weiter einnahmen, im weiteren Verlauf sistierte.

Letztlich sprächen diese Nebenwirkungen nicht gegen die Therapie mit Methysergid, wenn nicht durch längerfristige Einnahme des Medikamentes die beschriebenen Fibrosierungen eingetreten wären, die sehr ernst genommen werden müssen und die Verwendung des Medikamentes zeitlich limitieren. Eine kontinuierliche Medikation über einen Zeitraum

von mehr als 6 Monaten ist nicht zu vertreten. Bei Einhaltung eines strikten Regimes bestehen aber keine Bedenken, Methysergid weiterhin als Mittel 2. Wahl zur Prophylaxe von Clusterkopfschmerzanfällen zu verwenden.

Bemerkenswert ist, dass kaum eine Übersichtsarbeit zum Thema Clusterkopfschmerz existiert, in der das Medikament Methysergid, wenn auch als Mittel der 2. Wahl, unerwähnt bleibt. Dies ist der Fall, obwohl immer wieder betont wird, dass nach wie vor kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudien fehlen, und dass das Medikament in Deutschland und den USA nicht zugelassen ist (GAUL et al. 2011b). Fast alle Autoren, von denen viele der *IHS* und/oder der *EFNS* angehören und intensiv auf dem Gebiet der Kopfschmerzerkrankungen forschen, äußern die Ansicht, dass Methysergid Clusteranfälle effektiv verhindern kann. Göbel (2004) bezeichnet Methysergid kurz und knapp als wirksam. KOEHLER und TFELT-HANSEN (2008) attestieren Methysergid, das erste Mittel gewesen zu sein, das in der Lage war, Migräne- und Clusteranfällen effektiv vorzubeugen. Als potentes Prophylaktikum benennen HALKER et al. (2010) diese Substanz, die in 70% der Fälle zu guten und exzellenten Ergebnissen geführt habe. Diese Zahl existiert bereits seit dem Jahre 1967, als CURRAN et al. in einem ersten großen Rückblick den Effekt von Methysergid evaluierte. MAY et al. (2005) sprechen sogar davon, dass mit retardiertem Methysergid eines der wichtigsten Medikamente zur Prophylaxe von Clusteranfällen vom Markt genommen worden sei.

Trotz der Präsenz der Substanz in der internationalen Literatur gewinnt man den Eindruck, dass Deseril®, das in der retardierten Form nicht mehr zur Verfügung steht, im klinischen Alltag nur noch eine sehr untergeordnete Rolle spielt. Die Forderung einer erneuten Zulassung wird nicht gestellt. Auch besteht ein Widerspruch, wenn z. B. in den Leitlinien der *DGN* mit Methysergid ein Mittel der 2. Wahl empfohlen wird, das auf dem deutschen Markt gar nicht zu erwerben ist. Ergänzend verweist man noch auf den alleinigen Erwerb des Mittels über internationale Apotheken.

Zwingend erforderlich ist die Durchführung von mindestens zwei prospektiv randomisierten Doppelblindstudien mit einer adäquaten Anzahl an Patienten, wie sie von den verschiedenen Arbeitsgruppen immer wieder verlangt werden, um das Medikamentes endlich einer streng wissenschaftlichen und sicherlich überfälligen Evaluation auf höchstem Evidenzniveau zu unterziehen.

8.3 Auswertung der eigenen Umfrage

In dem kleinen Kollektiv von 19 Patienten kam im bisherigen Krankheitsverlauf die Zahl von 10 verschiedenen prophylaktischen Medikamenten zum Einsatz, was die Vermutung nahe legt, dass sich die Suche nach einem wirksamen Mittel bei diesen Patienten außerordentlich schwierig gestaltet. Dennoch bestätigte sich in der eigens durchgeführten Befragung das heutige Behandlungskonzept, Verapamil als Substanz der 1. Wahl zur Prophylaxe von Clusteranfällen zu verwenden.

Angesichts der geringen Anzahl von Teilnehmern an der Befragung lässt sich hier kein Trend zugunsten des Einsatzes von Methysergid erkennen. Die Probleme in der Beschaffung und Kostenübernahme durch die Krankenkassen, scheinen dazu zu führen, dass Methysergid zwar als wirksam, aber in der Praxis quantitativ unbedeutend erscheint, da ausführliche Erläuterungen gegenüber dem Patienten gegeben werden müssen und ggf. zusätzlich Anträge zur Kostenübernahme für die Krankenkasse formuliert werden müssen. Dies scheint dazu zu führen, dass Methysergid nur noch bei Patienten mit ansonsten therapierefraktärem Clusterkopfschmerz eingesetzt wird. Möglicherweise wird Patienten das Präparat auch vorenthalten, weil die Kostenübernahme scheitert oder Ärzte den mit der Antragstellung verbundenen Aufwand scheuen.

Die Tatsache, dass die Krankenkassen es ablehnen, die Kosten für die Behandlung zu tragen, überrascht nicht. Der Aussage, das Medikament sei nicht zugelassen, kann man, so lange keine neuen Studien vorliegen, nur sehr wenig entgegensetzen. Möglicherweise wäre jedoch gerade durch den Einsatz von Methysergid eine Kostenreduktion zu erreichen. Die Behandlungskosten des Clusterkopfschmerzes sind, insbesondere wenn mehrfach täglich Triptane zur Akuttherapie oder größere Mengen Sauerstoff eingesetzt werden müssen, wie aufgezeigt wurde, sehr hoch. Ein Clusterkopfschmerz, der therapeutisch nicht zu beherrschen ist, bedeutet nicht nur ein prolongiertes Leid für die betroffenen Patienten, sondern kann auch aufgrund des erhöhten Behandlungsaufwandes und potentieller Ausfälle am Arbeitsplatz zu einer erheblich höheren finanziellen Belastung der Krankenkassen führen. Diese Argumentation könnte im Kontakt mit den Krankenkassen auch bei Widersprüchen gegen die Kostenübernahme genutzt werden. Die mittleren direkten und indirekten Kosten eines Clusterpatienten liegen bei 5963 Euro in 6 Monaten. Bei einem chronischen Verlaufstyp liegen die direkten (Behandlungs-)Kosten sogar bei 9073 Euro in 6 Monaten (GAUL et al. 2011a).

Bei einer Dosierung von 8 mg Methysergid pro Tag entstehen Kosten von etwa 200 Euro pro Monat, in 6 Monaten sind dies bereits 1.200 Euro, ein Betrag der im direkten Vergleich zu den Therapiekosten und indirekten Kosten gering scheint, jedoch für die Patienten häufig ohne Leistung der Krankenkassen nicht tragbar ist. Ein Ausweg aus dieser Situation ist die Absprache mit der Krankenkasse, das Medikament zunächst über 4 Wochen einzusetzen und erst bei dann erwiesener Wirksamkeit eine längere Behandlung mit dem Wirkstoff durchzuführen. Wirkt es nicht, wird es abgesetzt. Mit diesem Vorgehen konnten im Westdeutschen Kopfschmerzzentrum Essen einige Kostenübernahmen erwirkt werden. Insgesamt waren im untersuchten Patientenkollektiv Angaben zu 11 Ablehnungen, von denen 8 Probanden die Angabe wegen fehlender Zulassung machten und 1 Patient die Begründung des Kostenträgers aufgrund des Nebenwirkungsprofils und Alternativpräparaten zu Methysergid weitergab.

9 Zusammenfassung

Der Clusterkopfschmerz ist charakterisiert durch außergewöhnlich starke, streng einseitige Schmerzen, die mit autonomen Begleitsymptomen einhergehen. Zur Prophylaxe der episodischen Form haben sich als Mittel der 1. Wahl vor allem Verapamil und kurzzeitig Kortikoide bewährt. Sollten diese Substanzen nicht wirken, wird auf Mittel der 2. Wahl zurückgegriffen, bevor man invasive therapeutische Optionen wie die Occipitalis- oder tiefe Hirnstimulation erwägt. In den Leitlinien wird auch der Einsatz von Methysergid empfohlen, einem Ergotaminderivat, welches bis zur Marktrücknahme 2005 zur Prophylaxe der Migräne und des Clusterkopfschmerzes eingesetzt wurde. Aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen insbesondere des Risikos für retroperitoneale Fibrosen ist der Wirkstoff in Kritik geraten. Nach den vorliegenden Daten aus älteren klinischen Studien und Patientenbeobachtungen hat sich Methysergid als effektiv zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes erwiesen. Die methodische Qualität dieser älteren offenen Studien genügt jedoch den heutigen Anforderungen an eine evidenzbasierte Medizin nicht.

In dieser Arbeit wurden Klinik, Pathogenese und Therapie des Clusterkopfschmerzes dargestellt und anhand der Datenlage der Stellenwert von Methysergid in der Behandlung bzw. Prophylaxe des Clusterkopfschmerzes beurteilt.

Ergänzt wurde dies durch eine Befragung von Patienten mit Clusterkopfschmerzen, die bereits Methysergid eingenommen hatten. Es konnten 17 offene sowie 4 kontrollierte Studien zur Therapie des Clusterkopfschmerzes mit Methysergid in die Bewertung eingeschlossen werden. Kritisiert wird, dass in der Vergangenheit die Teilnehmerzahl an Methysergidstudien zu gering war, um statistisch aussagekräftige Daten gewinnen zu können. Zwingend erforderlich ist die Durchführung von mindestens zwei prospektiv randomisierten Doppelblindstudien mit einer adäquaten Anzahl an Patienten. Die Frage, ob die Synthese von Methysergid vergeblich erfolgte oder nicht, kann nicht beantwortet werden. Auch wenn die bisherigen Studien in Übereinstimmung mit der „Expertenmeinung“ eher für die Wiedereinführung von Methysergid auf dem deutschen Markt sprechen, kann eine wissenschaftliche, abschließende Bewertung ohne weitere Studien nicht vorgenommen werden. Bis dahin sind im Interesse der Patienten unbürokratische Lösungen mit den Kostenträgern wünschenswert.

10 Anhang

10.1 Literaturverzeichnis

1. **Abbott KH (1962)** Clinical studies on the treatment of vascular headaches. A further report on methysergide (Sansert®). *Bull Los Ang Neuro Soc* 27: 137 – 146
2. **Aguggia M, Cavallini M, Divito, N, Ferrero M, Lentini A, Montano V, Tinebra MC, Saracco MG, Valfré W (2011)** Sleep and primary headaches. *Neurol Sci* 32: 51 – 54
3. **Alberca R, Vaquero F, Suedra B, Márquez ML, Navarro A (1989)** Tratamiento profiláctico con metisergida y prednisona de la cefalea en racimos episódica. *Arch Neurobiol* 52: 183 – 187
4. **van Alboom E, Louis P, van Zandijcke M, Crevits L, Vakaet A, Paemeleire K (2009)** Diagnostic and therapeutic trajectory of cluster headache patients in Flanders. *Acta Neurol Belg* 109: 10 – 17
5. **Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P, Aloj F, Sauli E, Pierelli F, Schoenen J (2005)** Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 118: 92 - 96
6. **Andersson PG, Jespersen LT (1986)** Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. *Cephalalgia* 6: 51 – 54
7. **Apperley E, Feniuk W, Humphrey PPA, Levy G.P. (1980)** Evidence for two types of excitatory receptors for 5-hydroxytryptamine in dog isolated vasculature. *Br J Pharmac* 68: 215 – 224
8. **Applebee AM, Shapiro RE (2007)** Cluster-migraine: does it exist? *Curr Pain Headache Rep* 11: 154 – 157
9. **Ashkenazi A, Silberstein SD (2004)** Periodic autonomic dysfunction without pain in a patient with cluster headache. *Cephalalgia* 24: 1005 – 1006
10. **Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ (2000)** Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* : 54: 1832 – 1839
11. **Bahra A, May A, Goadsby PJ (2002)** Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 58: 354 – 361
12. **Bahra A, Goadsby PJ (2004)** Diagnostic delays and mis-management in cluster headache. *Acta Neurol Scand* 109: 175 – 179

13. **Bredberg U, Eyjolfdottir GS, Paalzow L, Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen V (1986)** Pharmokinetics of methysergide and its metabolite methylergometrine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 30: 75 – 77
14. **Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G (1990)** Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 30: 411 - 417
15. **de Carolis P, de Capoa D, Agati R, Baldrati A, Sacquegna T (1988)** Episodic cluster *headache*: short and long term results of prophylactic treatment. *Headache* 28: 475 – 476
16. **Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ (2006)** Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. *Arch Neurol* 63: 1537 - 1542
17. **Cittadini E, Matharu MS (2009)** Trigeminal autonomic cephalalgias. *Neurologist* 15: 305 – 312
18. **Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ (2009)** High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA* 302: 2451 – 2457
19. **Costa A, Pucci E, Antonaci F, Sances G, Granella F, Broich G, Nappi G (2000)** The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. *Cephalalgia* 20: 85 – 92
20. **Curran DA, Lance JW (1964)** Clinical trial of methysergide and other preparations in the management of migraine. *J Neurosurg Psychiat* 27: 463 – 469
21. **Curran DA, Hinterberger H, Lance JW (1967)** Methysergide. *Headache* 1: 74 – 122
22. **D'Alessandro R, Ganberini G, Benassi G, et al. (1986)** Cluster headache in the Republic of San Marino. *Cephalalgia* 6: 159–162
23. **Dodick DW, Rozen TD, Goadsby PJ, Silberstein SD (2000)** Cluster headache. *Cephalalgia* 20: 787 – 803
24. **Dodick DW, Capobianco DJ (2001)** Treatment and management of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 5: 83 – 91
25. **Drummond PD (1988)** Autonomic disturbances in cluster headache. *Brain* 111: 1199 – 1209
26. **Drummond PD, Lance JW (1984)** Thermographic changes in cluster headache. *Neurology* 34: 1292 - 1298

27. **Dryden S, McCarthy HD, Malabu UH, Ware M, Williams G (1993)** Increased neuropeptide Y concentration in specific hypothalamic nuclei of the rat following treatment with methysergide: evidence that NPY may mediate serotonin's effects on food intake. *Peptides* 14: 791 – 796
28. **Ekbom KA (1962)** Treatment of migraine, Hortons' syndrome and restless legs with Deseril (UML-491). *Acta Neurol Scand* 38: 313 – 318
29. **Ekbom KA (1968)** Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. *Arch Neurol* 19: 487 – 493
30. **Ekbom KA (1981)** Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results. *Headache* 21: 132 – 139
31. **Ekbom KA (1999)** Cluster headache: an overview. *Ital J Neurol Sci* 20: 1 – 3
32. **Ekbom KA, Olivarius B (1971)** Chronic migrainous neuralgia: diagnostic and therapeutic aspects. *Headache* 11: 97 -101
33. **Ekbom KA, Krabbe AE, Paazlow G, Paazlow L, Tfelt-Hansen P, Waldenlind E (1983)** Optimal routes of administration of ergotamine tartrate in cluster headache patients. A pharmacokinetic study. *Cephalalgia* 3: 15 – 20
34. **Ekbom KA, The Sumatriptan Cluster Headache Study Group (1991)** Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 325: 322 - 326
35. **Ekbom KA, Waldenlind E (2004)** Cluster headache: the history of the Cluster Club and a review of recent clinical research. *Func Neurol* 19: 73 – 81
36. **Evers S (2001)** Kopfschmerzen – epidemiologische und gesundheitsökonomische Aspekte. *Manuelle Medizin* 39: 290 – 293
37. **Evers S, Freese A, Majewski A, Albrecht O, Husstedt IW (2002)** Age of onset in cluster headache: the clinical spectrum (three case reports) *Cephalalgia* 22: 160 – 162
38. **Evers S, Marziniak M (2010)** Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 4: 391 – 401
39. **Evers S, Frese A, Marziniak M (2006)** Differentialdiagnose von Kopfschmerzen. *Dtsch Arztebl* 103: A 3040 - 3048
40. **Evers S, Fischera M, May A, Berger K (2007)** Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 1289 – 1290

41. **Evers S, Áfra J, Frese, A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS (2011)** Cluster headache and other trigemino-autonomic cephalgias. In: Gilhus NE, Barnes MP und Brainin M (Hrsg.) *European Handbook of Neurological Management: Band 1, 2. Ausgabe*, pp 179 – 190, Blackwell - London
42. **Fanciulacci M (2006)** When cluster headache was called histaminic cephalalgia (Horton's headache). *J Headache Pain* 7: 231 - 234
43. **Favier I, van Vliet JA, RoonKI, KI, Witteveen RJ, Verschuren JJ, Ferrari MD, Haan J (2007)** Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Arch Neurol* 64: 25 - 31
44. **Fanchamps A, Doepfner W, Weidmann H, Cerletti A (1960)** Pharmakologische Charakterisierung von Deseril, einem Serotonin-Antagonisten. *Schw Med Wochenschr* 90: 1040 – 1046
45. **Fischer D, Bickel WH (1971)** Corticosteroid-induced avascular necrosis: a clinical study of 77 patients. *J Bone Joint Surg* 53 A: 859 – 864
46. **Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S (2008)** The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 28: 614 – 618
47. **Fogan L (1985)** Oxygen treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen air inhalation. *Arch Neurol* 42: 362 – 363
48. **Forssman B, Henriksson K-G, Kihlstrand S (1972)** A comparison between BC 105 and Methysergide in the prophylaxis of migraine. *Acta Neurol Scand* 48: 204 – 212
49. **Fozard, JR (1975)** The animal pharmacology of drugs in the treatment of migraine. In (Saxena JR ed): *Migraine and Related Headaches*. Rotterdam: Erasmus Universität, pp 93 – 118
50. **Fozard JR (1995)** The 5-hydroxytryptamine-nitric oxide connection: the key link in the initiation of migraine? *Arch Int Pharmacodyn Ther* 329: 111 – 119
51. **Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM (2010)** Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 75: 463 - 472
52. **Friedman AP (1960)** Clinical observations with 1-methyl-lysergic acid butanolamide (UML-491) in vascular headache. *Angiology* 11: 364 – 366
53. **Friedman AP, Losin S (1961)** Evaluation of ULM-491 in the treatment of vascular headaches. An analysis of the effects of 1-methyl-D-lysergic acid (plus) butanolamide bimalate (methysergide). *Arch Neurol* 4: 241 – 245

54. **Friedman AP, Elkind AH (1963)** Appraisal of methysergide in treatment of vascular headaches of migraine type. *J Am Med Assoc* 184: 125 – 128
55. **Gaul C, Diener H-C, Müller OM (2011)** Clusterkopfschmerz. Klinisches Bild und therapeutische Optionen. *Dtsch Ärztebl* 108: 543 – 549
56. **Gaul C, Finken J, Biermann J, Mostardt S, Diener HC, Müller O, Wasem J, Neumann A (2011a)** Treatment costs and indirect costs of cluster headache: a health economics analysis. *Cephalalgia* 31: 1664 – 1672
57. **Gaul C, Diener H-C, Müller OM (2011b)** Clusterkopfschmerz. Klinisches Bild und therapeutische Optionen. *Dtsch Ärztebl* 108: 543 – 549
58. **Gaul C, Christmann N, Schröder D, Weber R, Shanib H, Diener HC, Holle D (2012)** Clinical features in episodic and chronic cluster headache with special regard to autonomic symptoms. *Cephalalgia* 32: 571-7
59. **Geerlings RPJ, Haane DYP, Koehler PJ (2011)** Rebound following oxygen therapy in cluster headache. *Cephalalgia* 31: 1145 – 1149
60. **Goadsby PJ (1999)** Short-lasting primary headaches: focus on trigeminal autonomic cephalgias and indomethacin-sensitive headaches. *Curr Opin Neurolog* 13: 273 – 277
61. **Goadsby PJ (2001)** Trigeminal autonomic cephalgias (TACs). *Acta Neurol Belg* 101: 10 – 19
62. **Goadsby PJ Edvinsson L (1994)** Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 117: 427 - 434
63. **Goadsby PJ, Cittadini E, Cohen AS (2010)** Trigeminal autonomic cephalgias: paroxysmal hemicrania, SUNCT/SUNA, and hemicrania continua. *Semin Neurol* 30: 186 – 191
64. **Göbel H (2004)** Die Kopfschmerzen. Springer, Berlin – Heidelberg. 2. Auflage. pp: 505 – 536
65. **Göbel H, Petersen-Braun M (1999)** The epidemiology of headache in Germany. A nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 14: 97 – 106
66. **Graf-Radford SB, Bittar GT (1993)** The use of Methylergonovine (Methergine®) in the initial control of drug induced refractory headache. *Headache* 33: 390 – 390

67. **Graham JR (1960)** Use of a new compound, UML-491 (l-Methyl-D-lysergic butanolamide), in the prevention of various types of headache. A pilot study. *New Engl J Med* 263: 1273 – 1277
68. **Graham JR (1964)** Methysergide for prevention of migraine. *New Engl J Med* 270: 67 – 72
69. **Graham JR (1967)** Cardiac and pulmonary fibrosis during methysergide therapy for headache. *Am J Sci* 254: 1 – 12
70. **Graham JR, Suby HI, LeCompte PR, Sadowsky NL (1966)** Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *N Engl J Med* 1966 274: 359 - 368
71. **Graham JR, Wolff HG (1938)** Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatr* 39: 737 – 763
72. **Grof S, Goodman LE, Richards WA, Kurland AA (1973)** LSD-Assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *Inter Pharmacopsych* 8: 129 – 144
73. **Haane DYP, Koehler PJ, Te Lintelo MP, Peatfield (2010)** Trigeminal autonomic cephalalgia sine headache. *J Neurol* 258: 586 – 589
74. **Hale AR, Reed AF (1962)** Prophylaxis of frequent vascular headache with methysergide. *Am J Med Sci* 243: 92 – 98
75. **Halker R, Vargas B, Dodick DW (2010)** Cluster headache: diagnosis and treatment. *Semin Neurol* 30: 175 – 185
76. **Hannerz J, Ericson K, Bergstrand G (1987)** Orbital phlebography in patients with cluster headache. *Cephalalgia* 7: 207 - 211
77. **Hardebo JE (1991)** Activation of pain fibers to the internal carotid artery intracranially may cause the pain and local signs of reduced sympathetic and enhanced parasympathetic activity in cluster headache. *Headache* 31: 314 - 320
78. **Hardebo JE, Dahlöf C (1998)** Sumatriptan nasal spray (20mg/dose) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 18: 487 – 489
79. **Harris MC (1961)** Prophylactic treatment of migraine headache and histamine cephalalgia with a serotonin antagonist (Methysergide). *Ann Allerg* 1961 19: 500 – 504
80. **Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004)** The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 24 S : 9 – 160

81. **Heyck H (1960)** Serotoninantagonisten in der Behandlung der Migräne und der Erythroprosopalgie. *Schw Med Wochenschr* 90: 203 – 209
82. **Herrman WM, Horowski R, Dannehl K, Kramer U, Lurati K (1977)** Clinical effectiveness of lisuride hydrogen maleate: a double-blind trial versus methysergide. *Headache* 17: 54 – 60
83. **Hindle W, Possner E, Sweetnam MT (1970)** Pleural effusion and fibrosis during treatment with methysergide. *Br Med J* 7: 605 – 606
84. **Horton BT (1952)** Histaminic cephalalgia. *Lancet* 2: 92 – 98
85. **Horton BT (1956)** Histaminic cephalalgia: differential diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 31: 325 – 333
86. **Huang WY, Lo MC, Tsai JJ, Wu HM (2010)** Topiramate in prevention of cluster headache in the Taiwanese. *Neurol India* 58: 284 – 287
87. **Humphrey PPA, Feniuk W, Marriott AS, Tanner RJN, Jackson MR, Tucker ML (1993)** Preclinical studies on the anti-migraine drug, sumatriptan. *Eur Neurol* 31: 282 – 290
88. **International Headache Society Committee for Clinical Trials in Migraine (1991)** Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. *Cephalalgia* 11: 1 – 12
89. **Isler H (1993)** Episodic cluster headache from a textbook of 1745: Van Swieten's classic description. *Cephalalgia* 13: 172 – 174
90. **Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH (2007)** Burden of cluster headache. *Cephalalgia* 27: 535 – 541
91. **Joseph T, Tam SK, Kamat BR, Mangion JR (2003)** Successful repair of aortic and mitral incompetence induced by methysergide maleate: confirmation by intraoperative transesophageal echocardiography. *Ecocardiography* 20: 283 – 287
92. **Jürgens TP, Gaul C, Lindwurm A, Dresler T, Paelecke-Habermann Y, Schmidt-Wilcke T, Lürding Ralf, Henkel K, Leinisch E (2011)** Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 31: 671 – 682
93. **Jürgens TP, Paulus W, Tronnier V, Gaul C, Lampl C, Gantenbein A, May A, Diener HC (2011)** Einsatz neuromodulierender Verfahren bei primären Kopfschmerzen. *AWMF-Register Nr. 062/008 Klasse: S1, Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*: 1-28

94. **Karst M, Halpern JH, Bernateck M, Passie T (2010)** The non-hallucinogen 2-bromo-lysergic acid diethylamide as preventative treatment for cluster headache: an open, non-randomized case series. *Cephalalgia* 39: 1140 – 1144
95. **Koehler PJ (1993)** Prevalence of headache in Tulp's observationes medicae (1641) with a description of cluster headache. *Cephalalgia* 13: 318 – 320
96. **Koehler PJ, Tfelt-Hansen PC (2008)** History of methysergide in migraine. *Cephalalgia* 28: 1126 – 1135
97. **Krabbe A (1989)** Limited efficacy of methysergide in cluster headache. A clinical experience. *Cephalalgia* 9S: 404 – 405
98. **Kudrow L (1981)** Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 21: 1 – 4
99. **Kudrow L (1994)** The pathogenesis of cluster headache. *Curr Options Neurol* 7: 278 – 282
100. **Kunkle EC, Pfeiffer, Wilhoit WM, Hamrick J, (1952)** Recurrent brief headache in "cluster pattern". *Trans Am Neurol Assoc* 27: 240 – 243
101. **Lagrèze WA, Wilhelm H, Göbel H (2004)** Kopfschmerz und Auge. *Dtsch Ärztebl* 101 A: 3337 – 3342
102. **Lance JW, Fine RD, Curran DA (1963)** An evaluation of methysergide in the prevention of migraine and other vascular headaches. *Med J Australia* 50: 814 – 818
103. **Lance JW, Curran DA, Anthony M (1965)** Investigations into the mechanism and treatment of chronic headache. *Med J Austral* 27: 909 – 914
104. **Lee EE, Maibach HI (2001)** Treatment of urticaria. An evidence-based evaluation of antihistamines. *Am J Clin Dermatol.* 2: 27 – 32
105. **Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB (2005)** The global burden migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *Headache Pain* 6: 429 – 440
106. **Leone M, Franzini A, Bussone G (2001)** Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter for intractable cluster headache. *N Engl J Med* 345: 1428 – 1429
107. **Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazzi L, Attanasio A, Bussone G (2000)** Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 54: 85 - 91

108. **Leone M, Rigamonti A, Bussone G (2002)** Cluster headache sine headache: case report. *Neurology* 55: 451
109. **Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D'Amico D, Grazzi L, Mea E, Bussone G (2003)** Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia* 23: 1001 – 1002
110. **Leone M, Franzini A, D'Amico D, Grazzi L, Mea E, Curone M, Tullo V, Broggi G, D'Andrea G, Bussone (2004)** Strategies for the treatment of autonomic trigeminal cephalalgias. *Neurol Sci* 25: 167 – 170
111. **Leone M, Bussone G (2009)** Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol* 8: 755 – 764
112. **Leone M, Franzini A, Cecchini AP, Broggi G, Bussone G (2010)** Hypothalamic deep brain stimulation in the treatment of chronic cluster headache. *Ther Adv Neurol Disord* 3: 187 - 195
113. **Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ (2005)** The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumors. *Brain* 128: 1921 – 1930
114. **Lin H, Dodick DW (2005)** Tearing without pain after trigeminal root section for cluster headache. *Neurology* 22: 1650 – 1651
115. **Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katarava Z, Leinez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Tassorelli C, Andrée C (2011)** The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* doi: 10.1111/j.1468 - 1331.2011.03612.x.
116. **Lipton RB, Micieli G, Russell D, Solomon S, Tfelt-Hansen P, Waldenlind E (1995)** Guidelines for controlled trials of drugs in cluster headache. *Cephalalgia* 15: 452 – 462
117. **Lloyd-Smith DL, McNaughton MD (1963)** Methysergide (sansert) in the prevention of migraine: a clinical trial. *Canad Med Ass J* 89: 1221 – 1223
118. **Lovshin LL (1963)** Treatment of histaminic cephalalgia with Methysergide (UML-491) (based on 159 cases). *Dis Nerv Syst* 24: 120 – 124
119. **MacGregor JM (1963)** The treatment of vascular headaches of the migraine type. *South Afr Med J* 37: 168 – 170
120. **Magnoux E, Zlotnik G (2004)** Outpatient intravenous dihydroergotamine for refractory cluster headache. *Headache* 44: 249 - 255

-
121. **Markley HG (2003)** Topical agents in the treatment of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 7: 139 – 143
 122. **Markley HG, Buse DC (2006)** Cluster headache: myths and the evidence. *Curr Pain Headache Rep* 10: 137 – 141
 123. **Marmura MJ, Pello SJ, Young WB (2010)** Interictal pain in cluster headache. *Cephalalgia* 30: 1531 – 1534
 124. **Mason JW, Billingham ME, Friedman JP (1977)** Methysergide-induced heart disease. A case report of multivalvular and myocardial fibrosis. *Circulation* 56: 889 – 890
 125. **Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ (2003)** Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs* 63: 1637 - 1677
 126. **May A (2005)** Cluster headache: pathogenesis, diagnosis and management. *Lancet* 366: 843 – 855
 127. **May A (2006)** Diagnostik und moderne Therapie der Migräne. *Dtsch Arztebl* 103: 1157 - 1166
 128. **May A, Bahra A, Büchel C, Frankowiak RS, Goadsby PJ (1998)** Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352: 275 – 278
 129. **May A, Bahra A, Büchel C, Goadsby PJ (1999)** Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform headache with conjuction and tearing. *Ann Neurol* 46: 791 – 794
 130. **May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener H-C (2005)** Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerzen und anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen. Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Schmerz* 19: 225–241
 131. **May A, Leone M, Àfra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby (2006b)** EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 13: 1066 – 1077
 132. **May A, Leone M, Böcker H, Sprenger T, Jürgens T, Bussone G, Tolle TR (2006a)** Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci* 26: 3589 – 3593
 133. **Messlinger K, Fischer MJM, Lennerz JK (2011)** Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med* 60: 82 - 89

-
134. **Moore K (2002)** Cluster headache: the challenge of clinical trials. *Curr Pain Headache Rep* 6: 52 – 56
 135. **Mueller L, Gallagher M, Ciervo CA (1997)** Methylergonovine maleate as a cluster headache prophylactic: a study and review. *Headache* 37: 437 – 442
 136. **Müller OM, Gaul C, Katsarava Z, Sure U, Diener HC, Gasser T (2010)** Beidseitige Nervus-occipitalis-Stimulation zur Behandlung des therapierefraktären chronischen Cluster-Kopfschmerzes: eigene Fallserie und Initiierung einer prospektiven Studie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 78: 709 - 714
 137. **Müller R, Weller P, Chemaissani A (1991)** Pleurafibrose als Nebenwirkung einer langjährigen Methysergid-Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 116: 1433 – 1436
 138. **Nagy AJ, Gandhi S, Bhola R, Goadsby PJ (2011)** Intravenous dihydroergotamine for inpatient management of refractory primary headaches. *Neurology* 77: 1827 – 1832
 139. **Oleson J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen H-U, Jönsson B (2011)** The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 19: 155 - 162
 140. **Passi T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A (2008)** The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther* 14: 295 – 314
 141. **Pedersen E, Møller E (1966)** Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther* 7: 720 – 726
 142. **Pichler E, Szlemkewycz M (1963)** Neurologische Indikationen von Deseril®. *Z Nervenheilkd Grenzgeb* 21: 186 – 190
 143. **Pinessi L, Rainero I, Rivoiro C, Rubino E, Gallone S (2005)** Genetics of cluster headache: an update. *J Headache Pain* 6: 234 – 236
 144. **Rasmussen BK (1999)** Epidemiology of cluster headache. In: Oleson J, Goadsby PJ (eds): Cluster headache and related conditions. Oxford University Press, Oxford, pp 23 – 26
 145. **Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Oleson J (1991)** Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1147 – 1157
 146. **Robbins L (1995)** Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 35: 83 – 84

-
147. **Rooke ED, Rushton JG, Peters GA (1962)** Vasodilation headache: a suggested classification and results of prophylactic treatment with UML 491 (Methysergide). *Proc Staff Meet Mayo Clin* 37: 433 – 443
 148. **Russell MB (2004)** Epidemiology and genetics of cluster headache. *Neurol Lancet* 3: 279 - 283
 149. **Saxena PR, Verdouw PD (1984)** Effects of methysergide and 5-hydroxytryptamine on carotid blood flow distribution in pigs: further evidence for the presence of atypical 5-HAT receptors. *Br J Pharmacol* 82: 817 – 826
 150. **Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, Fumal A, De Pasqua V, Mouchamps M, Remacle JM, de Noordhout AM (2005)** Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 128: 940 – 947
 151. **Schuh-Hofer, Reuter S, Kinze S, Einhaupl KM, Arnold G (2002)** Treatment of acute cluster headache with 20 mg sumatriptan nasal spray – an open pilot study. *J Neurol* 249: 94 - 99
 152. **Schuh-Hofer S, Richter M, Geworski L, Villringer A, Munz DL, Arnold G (2006)** The use of radiolabelled human serum albumin and SPECT/MRI co-registration to study inflammation in the cavernous sinus of cluster headache patients. *Cephalalgia* 26: 1115 – 1122
 153. **Shekelle RB, Ostfeld AM (1964)** Methysergide in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Therapeut* 5: 201 – 205
 154. **Sicuteri (1959)** Prophylactic and therapeutic properties of 1-methyllysergic acid butanolamide in migraine. *Int Arch Allerg* 15: 300 – 307
 155. **Sicuteri F, Testi A, Anselmi B (1961)** Biochemical investigations in headache: increase in hydroxyindoleacetic excretion during migraine attacks. *Int Arch Allergy* 19: 55 – 58
 156. **Silberstein SD (1998)** Methysergide. *Cephalalgia* 18: 421 – 435
 157. **Silberstein SD (2000)** Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 55: 754 – 762
 158. **Sjaastad O, Shen JM (1991)** Cluster headache. Our current concepts. *Acta Neurol* 13: 500 – 505
 159. **Southwell N, Williams JD, Mackenzie I (1964)** Methysergide in the prophylaxis of migraine. *Lancet* 1: 523 – 524

-
160. **Steinberg A, Axelsson R, Idestrom L, Müller S, Nilsson Remahl AI (2011)** White blood cell SPECT during active period of cluster headache and in remission. *Eur J Neurol* doi: 10.1111/j.1468 - 1331.2011.03456.x
 161. **Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsavara Z, Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, Zwart J-A (2007)** The global burden of headache: a documentation of headache prevalence delay of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1123 – 1125 and disability worldwide. *Cephalalgia* 27: 193 – 210
 162. **Strand NH, Trentman TL, Vargas BB, Dodick DW (2011)** Occipital nerve stimulation with the Bion® microstimulator for the treatment of medically refractory chronic cluster headache. *Pain Phys* 14: 435 – 440
 163. **Utz DZ, Rooke ED, Spittell JA jr, Bartholomew LG (1965)** Retroperitoneal fibrosis in patients taking methysergide. *JAMA* 191: 983 – 985
 164. **van Vliet JA, Eekers PJE, Haan, J, Ferrari MD, Dutch RUSSH Study Group (2003b)** Features involved in the diagnostic delay of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1123 – 1125

10.2 Patientenfragebogen

Name:

Ist bei Ihnen die Diagnose eines Cluster-Kopfschmerzes gestellt?

☐ Episodisch ☐ Chronisch

Nehmen Sie Medikamente ein zur

☐ Akuttherapie
☐ Prophylaxe
☐ Keine

Welche Prophylaktika wurden bereits eingesetzt:

☐ Triptane (z.B. Allegro 1-2 x täglich)
☐ Kortikosteroide
☐ Verapamil
☐ Topiramat
☐ Valproinsäure
☐ Lithium
☐ Gabapentin
☐ Melantonin
☐ Deseril (Methysergid)
☐ andere

Haben Sie selbst schon von Deseril gehört oder hat Ihr Arzt Sie schon einmal auf das Medikament angesprochen?

☐ Ja ☐ Nein

Haben Sie Deseril schon eingenommen?

☐ Ja ☐ Nein

Hat es gewirkt? (Reduktion der Clusterattacken > 50%)

☐ Ja ☐ Nein

Sind Nebenwirkungen aufgetreten?

☐ Übelkeit ☐ Erbrechen ☐ Kopfschmerzen ☐ Schwindel ☐ Benommenheit
☐ Konzentrationsstörungen ☐ Ödeme ☐ Bildmorphologisch gesicherte
Veränderung des Retroperitoneums/ Fibrose
☐ Andere:

War es für Sie schwierig das Medikament zu beschaffen, da die Zulassung in Deutschland fehlt?

☐ Ja ☐ Nein

Hat Ihre Krankenkasse Kosten übernommen?

☐ Ja wenn ja, wie viel ☐ 10% ☐ etwa 30% ☐ > 50% ☐ 100%
☐ Nein

Mit welcher Begründung wurde die Kostenübernahme abgelehnt?

Haben Sie Widerspruch gegen den Ablehnungsbescheid der Krankenkasse eingelegt?

☐ Ja ☐ Nein

War der Widerspruch erfolgreich?

☐ Ja ☐ Nein

Haben Sie ein Sozialgerichtsverfahren gegen die Krankenkasse wegen der Kostenerstattung begonnen/geführt?

☐ Ja ☐ Nein

Haben Sie das Verfahren gewonnen und die Krankenkasse hat die Behandlungskosten übernommen?

☐ Ja ☐ Nein

Haben Sie eine Anerkennung auf Schwerbehinderung?

☐ Ja: _____%

☐ Nein

Sind Sie berufstätig?

☐ Ja

☐ Nein

☐ Rentner

☐ Erwerbsunfähigkeitsrentner wegen Clusterkopfschmerz

☐ arbeitslos

☐ Hausfrau/gewollt nicht erwerbstätig

10.3 Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. H.C. Diener für die Überlassung des Themas bedanken sowie bei Herrn Dr. med. C. Gaul, der mich als Betreuer durchweg zuverlässig unterstützte und mir bei der zügigen Fertigstellung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein weiterer Dank richtet sich an die Mitarbeiterinnen des Westdeutschen Kopfschmerzzentrums der Universitätsklinik Essen für die Mithilfe beim Sammeln der Patientendaten unter Zuhilfenahme des Fragebogens in der Kopfschmerzambulanz.

Besonders danken möchte ich sämtlichen Probandinnen und Probanden für die Beantwortung des Fragebogens und die vertrauensvollen Zusendungen des Krankenkassenschriftverkehrs in die Kopfschmerzambulanz, auf dem Postweg und über das Internet. Ohne sie wäre diese Arbeit über eine eher selten praktizierte Therapie bei seltener Erkrankung nicht möglich gewesen und hätte nicht so zügig abgeschlossen werden können.

Dank auch an die Vorsitzenden der Clusterkopfschmerz Selbsthilfe Gruppen (CSG), die es ermöglichten, den Fragebogen in der Mitgliederzeitschrift zu veröffentlichen, um möglichst viele Patienten dieses allgemein eher seltenen Patientenkollektivs zu erreichen.

Ebenfalls möchte ich meinen Eltern, meiner Großmutter und meiner Tante für die stets sehr liebevolle Unterstützung und Motivation während dieser Arbeit danken.

10.4 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.